

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**“DESEMPENHO REPRODUTIVO DE LEITOAS PÚBERES SUBMETIDAS À  
SINCRONIZAÇÃO DO CICLO ESTRAL A PARTIR DO USO DE  
DISPOSITIVO INTRAVAGINAL COM PROGESTÁGENO”**

**MONIKE QUIRINO DOS SANTOS**

**PORTO ALEGRE**

**2019**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

“DESEMPENHO REPRODUTIVO DE LEITOAS PÚBERES SUBMETIDAS À  
SINCRONIZAÇÃO DO CICLO ESTRAL A PARTIR DO USO DE DISPOSITIVO  
INTRAVAGINAL COM PROGESTÁGENO”

**Autor:** Monike Quirino dos Santos

Dissertação apresentada como requisito  
parcial para obtenção de grau de Mestre  
em Ciências Veterinárias na área de  
Fisiopatologia da Reprodução de Suínos

**Orientador:** Prof. Fernando Pandolfo  
Bortolozzo

PORTO ALEGRE

2019

**O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001**

### CIP - Catalogação na Publicação

Santos, Monike Quirino  
Desempenho reprodutivo de leitoas púberes  
submetidas à sincronização do ciclo estral a partir do  
uso de dispositivo intravaginal com progestágeno /  
Monike Quirino Santos. -- 2019.

61 f.

Orientador: Fernando Pandolfo Bortolozzo.

Coorientador: Rafael da Rosa Ulguim.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, , Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Sincronização. 2. Leitoas púberes. 3.  
Dispositivo intravaginal. 4. Manejo em bandas. 5.  
IATF. I. Bortolozzo, Fernando Pandolfo, orient. II.  
Ulguim, Rafael da Rosa, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

MONIKE QUIRINO DOS SANTOS

DESEMPENHO REPRODUTIVO DE LEITOAS PÚBERES SUBMETIDAS À  
SINCRONIZAÇÃO DO CICLO ESTRAL A PARTIR DO USO DE DISPOSITIVO  
INTRAVAGINAL COM PROGESTÁGENO

Aprovado em 22 de fevereiro de 2019

APROVADO POR:

---

Prof. Dr. Fernando Pandolfo Bortolozzo

Orientador e Presidente da Comissão

---

Prof. Dr. Ivan Bianchi

Membro da Comissão

---

Prof. Dr. Marcelo Bertolini

Membro da Comissão

---

Dr. Rogério Oliveira Pinho

Membro da Comissão

## AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, por seguir detendo toda a razão da minha vida e por me acompanhar em todos os caminhos percorridos. “O que Deus preparou é bem maior, o que Deus tem pra ti é bem melhor”.

À minha família, por toda a base e por todo o esforço que contribuiu e contribui para a realização dos meus sonhos. “Vai, nessa vida, aposta. Voa para o que mais gosta.”

Ao meu namorado, Rafael Gianluppi, por ser uma pessoa espetacular e por sempre me acolher com carinho, amor e compreensão. “Es imposible atrasar las horas, cada minuto contigo es un sueño. Quisiera ser su confidente.”

Às amigas (e futuras colegas de profissão) Victória Nunes e Joana Magoga, por todo o esforço dedicado ao nosso experimento, pelo companheirismo e, também, pelo imensurável aprendizado que compartilhamos. “Tudo o que eu te desejo é sorte nessa vida. Acredita nos seus sonhos, realiza.”

Aos meus eternos orientadores acadêmicos e de vida: Arnaldo Vieira, Bernardo Gasperin, Ivan Bianchi, Fabiana Moreira e Rafael Mondadori, por todo aprendizado obtido, apoio fundamental e por serem sempre donos da minha admiração e saudade. “Deram-lhes a responsabilidade de ir buscar o melhor dos outros.”

Ao meu orientador de mestrado, Fernando Bortolozzo, e meus coorientadores, Rafael da Rosa Ulguim e Ana Paula Mellagi, por todo aprendizado oportunizado, incentivo e pela confiança depositada. E, também, à professora Mari Bernardi por todo o suporte científico e estatístico. “O impossível é algo potencial e temporário, mas nada é impossível.”

Ao Setor de Suínos, por todo aprendizado oportunizado e por toda contribuição profissional e pessoal. A todos os colegas de graduação e pós-graduação, em especial àqueles que foram fundamentais no meu dia a dia: Raquel Almeida, Patrícia Soster, Mariáh Musskopf, Luana Godoi, Thaís Spohr e Ana Paula Mellagi. Obrigada por tornarem os momentos difíceis mais amenos e os momentos bons; inesquecíveis ao lado de vocês. “Tem tanta gente boa por aí, com essa missão que é de fazer sorrir.”

## RESUMO

### DESEMPENHO REPRODUTIVO DE LEITOAS PÚBERES SUBMETIDAS À SINCRONIZAÇÃO DO CICLO ESTRAL A PARTIR DO USO DE DISPOSITIVO INTRAVAGINAL COM PROGESTÁGENO

Autor: Monike Quirino dos Santos

Orientador: Prof. Fernando Bortolozzo

Coorientadores: Prof. Rafael Ulguim

Prof<sup>ª</sup>. Ana Paula Gonçalves Mellagi

Prof<sup>ª</sup>. Mari Lourdes Bernardi

O presente estudo avaliou o uso de um dispositivo intravaginal (DIV) com progestágeno (acetato de medroxiprogesterona; MAP) como uma alternativa ao uso oral de progestágeno para sincronizar o ciclo estral de leitoas. No primeiro experimento, 126 leitoas (Agroceres PIC<sup>®</sup>) foram distribuídas nos seguintes tratamentos: Controle-5 (sem hormônio), Controle-10 (sem hormônio), DIV-5 (DIV com MAP), DIV-10 (DIV com MAP), ALT-5 (altrenogest) e ALT-10 (altrenogest), de acordo com o dia do ciclo estral no qual o tratamento iniciou (5<sup>o</sup> ou 10<sup>o</sup> dia, sendo dia 0 o primeiro dia do primeiro estro). Os grupos com progestágeno foram tratados por 14 dias. Nenhuma fêmea entrou em cio durante o período de tratamento. O intervalo entre a remoção do hormônio e a expressão de estro foi menor para o grupo DIV (3,8 vs. 4,9 d;  $P < 0,001$ ). A taxa de expressão de estro do DIV-5 foi menor (66,7%;  $P < 0,001$ ) quando comparada ao Controle-5 (100%) e ALT-5 (100%) e o percentual de folículos persistentes foi maior para o DIV 10 em comparação ao DIV-5 ( $P < 0,011$ ). A taxa de parto do DIV-10 (50,0%) foi semelhante ao ALT-10 (70,0%), porém foi menor quando comparada ao controle (100%;  $P = 0,001$ ). O número total de nascidos foi semelhante entre os grupos. No segundo experimento, 63 leitoas foram distribuídas nos seguintes grupos: Controle, ALT e DIV. O fornecimento dos progestágenos iniciou no 10<sup>o</sup> dia do ciclo estral e o DIV foi substituído no 7<sup>o</sup> dia de tratamento. Foram observados resultados semelhantes aos resultados do primeiro experimento. Assim como o altrenogest, o DIV com MAP é eficaz em impedir a entrada em estro de leitoas. No entanto, é necessário realizar mais estudos a fim de se obter maiores taxas de expressão de estro e melhor desempenho reprodutivo.

**Palavras-chave:** Fêmeas suínas, controle do estro, sincronizar, hormônio.

## **ABSTRACT**

### **REPRODUCTIVE PERFORMANCE OF PUBERTAL GILTS SUBJECTED TO ESTROUS CYCLE SYNCHRONIZATION WITH AN INTRAVAGINAL DEVICE CONTAINING PROGESTOGEN**

*Author: Monike Quirino dos Santos*

*Advisor: Prof. Fernando Bortolozzo*

*Co-advisors: Prof. Rafael Ulguim*

*Prof<sup>a</sup>. Ana Paula Gonçalves Mellagi*

*Prof<sup>a</sup>. Mari Lourdes Bernardi*

*This study evaluated the use of intravaginal device (IVD) containing progestogen (medroxyprogesterone acetate; MPA) as an alternative to oral use of progestogen for synchronizing the estrous cycle of gilts. In experiment 1, 126 gilts (Agrocetes PIC<sup>®</sup>) were assigned to following treatments: Control-5 (no hormone), Control-10 (no hormone), IVD-5 (IVD with MPA), IVD-10 (IVD with MPA), ALT-5 (altrenogest) or ALT-10 (altrenogest), according to the day of estrous cycle that treatment started (5<sup>th</sup> or 10<sup>th</sup> day, considering the first day of first estrus as day 0). Progestogen groups were treated during 14 days. None of gilts showed estrus during supplementation. Interval between hormone withdrawal to estrus was shorter for IVD (3.8 vs. 4.9 d;  $P < 0.001$ ). Percentage of estrus expression for IVD-5 was lower (71.4%;  $P < 0.001$ ) than Control-5 (100%) and ALT-5 (100%), and percentual of persistent follicles was higher for IVD-10 than IVD-5 ( $P < 0.011$ ). Adjusted farrowing rate for IVD-10 (50.0%) was similar to ALT-10 (70.0%), however it was lower than Control-10 (100%;  $P = 0.001$ ). The total number of piglets born were similar among the groups. In experiment 2, 63 gilts were assigned to Control, ALT or IVD group. Supplementation started on day 10 of estrous cycle and the IVD was replaced on the 7<sup>th</sup> day of treatment. It was observed similar results to those in experiment 1. As well altrenogest, the IVD with MPA was able to delay estrus expression in gilts. However, it is necessary further studies to achieve higher estrus expression rate and greater reproductive performance.*

**Keywords:** *Swine females, estrus control, synchronization, hormone.*

## LISTA DE TABELAS

### **Tabelas inseridas na revisão bibliográfica**

<b>Tabela 1.</b> Principais resultados de sincronização do ciclo estral de leitoas obtidos com o uso do altrenogest. ....	21
---	----

### **Tabelas inseridas no artigo científico**

<b>Table 1.</b> Reproductive parameters of gilts subjected to 14d-treatment with progestogen, by oral route (altrenogest; ALT) or by intravaginal route through a device containing medroxyprogesterone acetate (IVD), starting on day 5 or 10 of estrous cycle. ....	45
---	----

<b>Table 2.</b> Reproductive parameters of gilts subjected to 14d-treatment with progestogen daily by oral route (altrenogest; ALT) or by intravaginal route through a device containing medroxyprogesterone acetate (IVD) replaced by a new IVD on the 7 <sup>th</sup> day of treatment. ....	49
--	----



## LISTA DE FIGURAS

### Figuras inseridas na revisão bibliográfica

**Figura 1.** Representação esquemática de um fluxograma de alojamento e reagrupamento de leitoas (adaptado de AMARAL FILHA *et al.*, 2006b)..... 14

**Figura 2.** Percentual de expressão de estro de leitoas submetidas ao início do manejo com o macho em diferentes idades (130 a 170 dias)..... 15

### Figuras inseridas no artigo científico

**Fig 1.** Cumulative estrus expression of gilts subjected to a 14d-treatment with progestogen by oral route (altrenogest; ALT) or by intravaginal route through a device containing medroxyprogesterone acetate (IVD)..... 47

**Fig 2.** Follicular diameter (mm) on day 20 of estrous cycle of gilts subjected to 14d-treatment with progestogen by oral route (altrenogest; ALT) or by intravaginal route through a device containing medroxyprogesterone acetate (IVD)..... 48

**Fig 3.** Cumulative frequency of estrus expression in gilts subjected to 14d-treatment which started on the 10<sup>th</sup> day of estrous cycle with progestogen by oral route (altrenogest; ALT) or by intravaginal route (intravaginal device containing medroxyprogesterone acetate; IVD)..... 50

**Fig 4.** Follicular diameter by 72 h after 14d-treatment which started on the 10<sup>th</sup> day of estrous cycle with progestogen by oral route (altrenogest; ALT) or progestogen by intravaginal route (intravaginal device containing medroxyprogesterone acetate; IVD).  
..... 51

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>111</b>
<b>2.1</b>	<b>Puberdade e ciclo estral da fêmea suína.....</b>	<b>11</b>
<b>2.2</b>	<b>Principais fatores relacionados à puberdade na fêmea suína (manejo de indução à puberdade).....</b>	<b>12</b>
<b>2.3</b>	<b>Resultados do manejo de indução à puberdade e oportunidades para a melhor sincronia do estro em grupos de leitoas .....</b>	<b>13</b>
<b>2.4</b>	<b>Principais estratégias hormonais para sincronização do ciclo estral de leitoas púberes.....</b>	<b>16</b>
<b>2.4.1</b>	<b>Protocolos baseados no metalibur .....</b>	<b>16</b>
<b>2.4.2</b>	<b>Protocolos baseados na associação de estrógeno e prostaglandina F<sub>2α</sub> .....</b>	<b>17</b>
<b>2.4.3</b>	<b>Protocolos baseados no uso de progestágenos .....</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>ARTIGO CIENTÍFICO .....</b>	<b>23</b>
<b>4</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>52</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>533</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O controle das funções reprodutivas das fêmeas suínas, através do emprego de hormônios dispostos em diferentes protocolos, tem sido utilizado nos últimos anos como ferramenta para facilitar as práticas de manejo. Para as fêmeas desmamadas, o controle do ciclo estral ocorre por meio da retomada da atividade cíclica após a fase de anestro fisiológico lactacional, concentrando a expressão de estro e as atividades de inseminação artificial logo após o desmame.

Em contrapartida, o controle do ciclo estral de leitoas é mais complexo, uma vez que os animais estabelecem a puberdade em momentos distintos, dificultando a sincronização do grupo. A sincronização do ciclo estral de leitoas púberes auxilia na adequada disponibilidade de fêmeas de reposição para a composição de grupos de cobertura, haja vista que a categoria representa cerca de 20% dos animais do grupo. Por isto, a melhor sincronia do ciclo estral de um grupo de leitoas pode colaborar com o planejamento e cumprimento de metas de cobertura, especialmente para granjas que utilizam o sistema de manejo em bandas.

A sincronização do ciclo estral pode auxiliar não somente na organização dos grupos de cobertura em bandas, mas também facilitar a inserção de fêmeas que retornam ao estro, em grupos de cobertura subsequentes. Além disto, a sincronização é fundamental para a implementação de protocolos de IATF em leitoas, uma vez que a variação do momento de estabelecimento da puberdade também leva à variação no período de entrada em estro dos ciclos posteriores, o que dificulta a definição do momento da administração de indutores da ovulação para sincronização desse evento.

Na prática, a sincronização costuma ser realizada por meio de um adequado manejo de indução à puberdade (destacando-se o efeito macho) e consequente reagrupamento dos animais conforme a manifestação de estro. Porém, para a sincronização do ciclo estral de leitoas púberes podem-se utilizar protocolos hormonais que suprimam a fase folicular, permitindo a retomada do crescimento dos folículos após a suspensão do fornecimento hormonal. Desde os anos 50, diversos protocolos de sincronização do ciclo estral foram elaborados e estudados, sendo os protocolos que utilizam progestágenos os mais abordados para sincronização do ciclo estral de leitoas.

No cenário atual, o único progestágeno comercialmente disponível para sincronização do ciclo estral em suínos é o altrenogest (MARTINAT-BOTTÉ *et al.*,

2010), cuja eficiência no controle do ciclo estral de leitoas já é comprovada há muitos anos (DAVIS *et al.*, 1979; MARTINAT-BOTTÉ *et al.*, 1990). Contudo, os produtos que contêm o altrenogest possuem apresentação comercial cujo fornecimento deve ser feito diariamente por via oral, tornando a aplicação trabalhosa e pouco prática. Além disto, o custo por animal tratado é alto devido ao valor praticado por dose e do longo período de administração (mínimo 14 dias; MARTINAT-BOTTÉ *et al.*, 1995), resultando na necessidade de uma criteriosa avaliação do seu custo-benefício.

Uma alternativa menos laboriosa e onerosa para controlar a função reprodutiva de leitoas seria a utilização de um dispositivo intravaginal (DIV) contendo progestágeno. Os dispositivos intravaginais para liberação controlada de progestágenos são amplamente difundidos no controle do ciclo estral de bovinos e ovinos (RATHBONE *et al.*, 1997; MARTINEZ-ROS *et al.*, 2018; MELO *et al.*, 2018), contudo, ainda não estão disponíveis comercialmente para fêmeas suínas. Estudos observaram resultados promissores ao utilizar dispositivos impregnados com acetato de medroxiprogesterona (MAP) para prolongar a gestação em suínos e bloquear o estro de fêmeas desmamadas (GASPERIN *et al.*, 2011; FRELING *et al.*, 2013).

O MAP é um análogo da progesterona utilizado como contraceptivo em humanos (PAUL *et al.*, 1997) e também já utilizado na produção animal para sincronização do ciclo estral de ovinos, caprinos, bovinos e equinos (COMBS *et al.*, 1961; BRITT *et al.*, 1972; MOTLOMELO *et al.*, 2002; GEE *et al.*, 2009; BARTLEWSKI *et al.*, 2015). Em leitoas, dados preliminares do nosso grupo de pesquisa indicaram um potencial do uso de DIV impregnado com MAP na sincronização do ciclo estral (R. R. ULGUIM, dados não publicados). No entanto, estudos adicionais e em maior escala devem ser conduzidos para uma melhor avaliação dos parâmetros reprodutivos, assim como trabalhos que avaliem o uso da tecnologia alternativa frente à sincronização do ciclo estral a partir do uso do progestágeno disponível comercialmente e já consolidado para este fim. Sendo assim, o objetivo desse trabalho foi avaliar a utilização de DIV com progestágeno como uma alternativa ao uso oral de altrenogest para a sincronização do ciclo estral de leitoas.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A sincronização do ciclo estral de leitoas está diretamente relacionada à fisiologia reprodutiva e ao manejo dos animais. Dessa forma, para melhor compreender a utilização de progestágenos para sincronizar o ciclo estral de leitoas, é necessário discutir brevemente fatores como a fisiologia reprodutiva da puberdade e do ciclo estral em suínos, assim como entender os manejos realizados e as estratégias hormonais já desenvolvidas.

### 2.1 Puberdade e ciclo estral da fêmea suína

Fisiologicamente, a puberdade na fêmea suína relaciona-se à teoria gonadostática, a qual sugere que o grande responsável pelo controle da puberdade seria o hipotálamo (RAMIREZ & MCCANN, 1963). No período pré-púbere, quando as leitoas têm aproximadamente 100 dias de vida (CHRISTENSON *et al.*, 1985), o desenvolvimento folicular leva à produção de estrógeno (EVANS & O'DOHERTY, 2001), o qual exerce um efeito negativo sobre o hipotálamo, o qual nesta fase encontra-se altamente sensível a este ambiente endócrino. Em decorrência deste *feedback* negativo, há o impedimento da liberação do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e, conseqüentemente, há diminuição dos níveis das gonadotrofinas hipofisárias: hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH; RAMIREZ & MCCANN, 1963).

Ao final da fase pré-puberal, ocorre a maturação hipotalâmica, diminuindo a sensibilidade do hipotálamo ao efeito negativo do estradiol. Desta forma, esse esteroide ovariano passa a exercer um *feedback* positivo sobre o hipotálamo, ocasionando o aumento da liberação de FSH e, principalmente, LH, e resultando no crescimento e na maturação folicular necessários para a expressão de estro e ocorrência da ovulação (EVANS & O'DOHERTY, 2001).

Dessa forma, a puberdade consiste na apresentação do primeiro estro com ciclicidade subsequente. O suíno deve manifestar estros em intervalos de 18 e 24 dias e seu ciclo estral pode ser dividido em duas fases: luteal e folicular, de acordo com as estruturas presentes no ovário. A fase luteal inicia logo após a ocorrência da ovulação, sendo caracterizada pelo aumento dos níveis de progesterona, a qual é produzida pelos corpos lúteos. A progesterona induz um padrão de baixa frequência e alta amplitude na produção de LH, contudo, há, ainda, crescimento folicular resultante da ação do FSH. Diferentemente das espécies ruminantes, os suínos não apresentam o padrão de ondas foliculares durante o desenvolvimento dos folículos, uma vez que todos eles crescem

continuamente no início da fase luteal, sem a ocorrência de dominância ou ondas foliculares (GUTHRIE & COOPER, 1996). Mas, apesar desse crescimento coordenado, todos os folículos acabam regredindo devido à falta do LH, portanto, baixos níveis de estrógeno são produzidos (SOEDE *et al.*, 2011).

Por volta do 15º dia do ciclo, ocorre a diminuição dos níveis de progesterona devido à ocorrência da luteólise, cessando o *feedback* negativo sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário e, conseqüentemente, alterando o padrão de secreção de LH para alta frequência e baixa amplitude. Ocorre o recrutamento de uma população de folículos, os quais, sob ação do FSH se desenvolvem. Embora uma parte dessa população inicie um processo de atresia, a maioria dos folículos continua seu crescimento sob ação do FSH e, principalmente, do LH, e continuam seu desenvolvimento, produzindo estrógeno. Com baixos níveis de progesterona, o estrógeno produzido desencadeia os sinais de estro e exerce *feedback* positivo sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário, resultando no pico pré-ovulatório de LH e, conseqüentemente, na ovulação (KEMP *et al.*, 1998).

## **2.2 Principais fatores relacionados à puberdade na fêmea suína (manejo de indução à puberdade)**

O efeito macho é um dos principais fatores que influenciam na ocorrência do estro puberal e consiste em permitir o contato físico de fêmeas pré-púberes com um macho sexualmente maduro e de alta libido (PATERSON, 1982). O contato permite a estimulação da fêmea por meio da visão, audição, tato e olfato dos animais, destacando-se o importante papel dos feromônios masculinos (HUGHES *et al.*, 1990). Em resposta à presença do macho, ocorre aumento dos níveis de LH e estradiol, porém o mecanismo destes eventos ainda não é plenamente compreendido (PATERSON, 1982; EVANS & O'DOHERTY, 2001). Como a idade de ocorrência da puberdade também pode ser influenciada pela genética dos animais, o momento ideal para iniciar o estímulo com o macho pode variar de 150 a 200 dias de idade (SHUKURI, 2013; MAGNABOSCO *et al.*, 2014).

Estudos indicam que animais que apresentam crescimento mais lento têm maior predisposição a atingir a puberdade mais tardiamente quando comparados àqueles com altas taxas de crescimento (CLOSE & COLE, 2000; KUMMER *et al.*, 2006; FILHA *et al.*, 2009; MAGNABOSCO *et al.*, 2014). A restrição alimentar leva a atraso no desenvolvimento das leitoas, devido às mudanças nos níveis plasmáticos de metabólitos

e hormônios gonadotróficos fundamentais para o desencadeamento da puberdade, como glicose, insulina, hormônio do crescimento (GH), cortisol e, principalmente, o LH (PRUNIER *et al.*, 1993). Sendo assim, a restrição alimentar pode atrasar a puberdade, porém o efeito é dependente da idade dos animais, do grau de restrição e duração do período de restrição. Na suinocultura atual, a nutrição raramente é responsável por atrasar a puberdade das fêmeas, devido às baixas chances de restrições alimentares ocorrerem de forma acidental.

O estresse ocasionado durante o transporte das leitoas da granja multiplicadora até a unidade de destino pode otimizar o efeito da exposição ao macho. O estímulo relacionado ao transporte pode ser justificado pelo quadro de estresse gerado durante o trajeto, resultando na liberação de cortisol que, por sua vez, pode mediar a liberação de LH (EVANS & O'DOHERTY, 2001). A mistura de leitoas implica na determinação de uma nova hierarquia social e novos estímulos visuais, táteis, olfatórios e auditivos, resultando em mudanças comportamentais e fisiológicas que também ocasionam aumento nos níveis de corticosteroides (HEMSWORTH *et al.*, 1986).

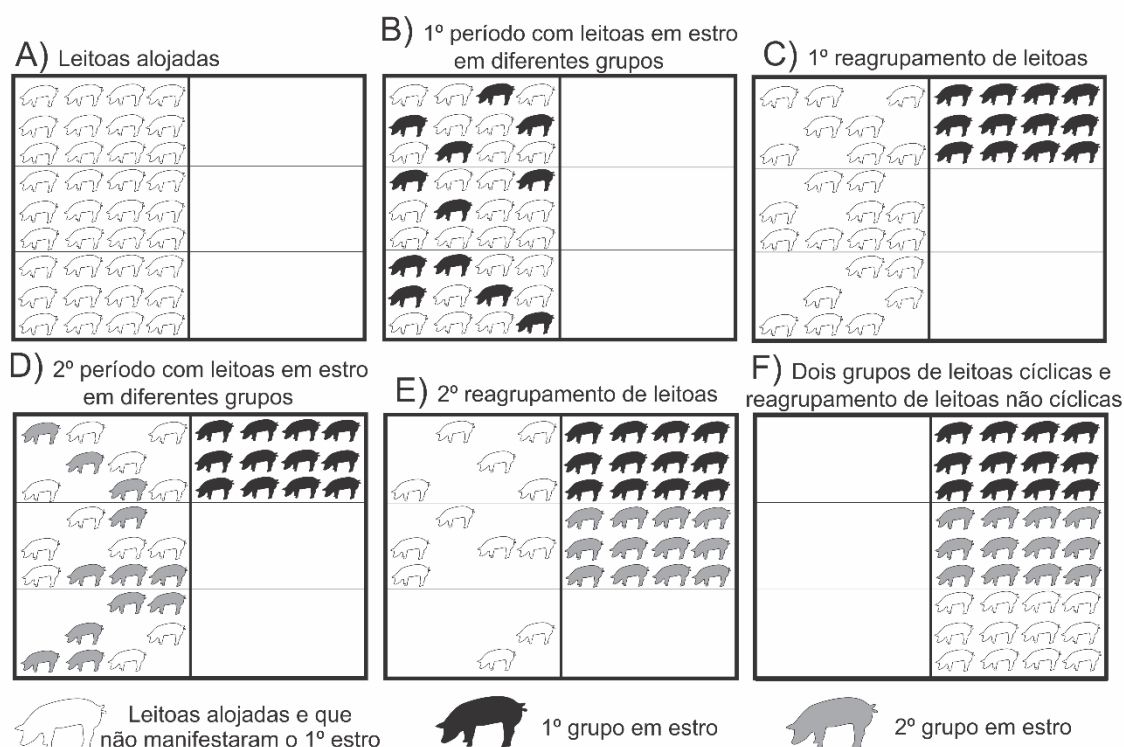
Desta forma, acredita-se que alojamentos com maior densidade podem aumentar as situações de estresse devido a uma maior interação social, podendo representar benefícios para o sistema de indução à puberdade (HEMSWORTH *et al.*, 1986; YOUNG & AHERNE, 2005). Contudo, é necessário ter atenção em relação ao tamanho dos grupos de leitoas, pois grupos com muitos animais podem dificultar a realização de manejos essenciais, como o contato individual com o macho durante o manejo de estimulação (CHRISTENSON, 1986; BORTOLOZZO *et al.*, 2001).

### **2.3 Resultados do manejo de indução à puberdade e oportunidades para a melhor sincronia do estro em grupos de leitoas**

Espera-se que 85% a 95% das leitoas submetidas a um adequado manejo de indução à puberdade demonstrem o primeiro estro em até 30 dias após o início da exposição ao macho (KIRKWOOD & DE RENSIS, 2016). Em fêmeas que não apresentarem estro após esse período, é possível realizar a indução da ciclicidade por meio de hormonioterapia. O protocolo consiste no uso de uma combinação de 400 UI da gonadotrofina coriônica equina (eCG; indutor de crescimento folicular) e 200 UI da gonadotrofina coriônica humana (hCG; indutor da maturação e ovulação folicular).

O uso desse protocolo resulta na indução de estro de 50 a 90% das leitoas em até 5 dias após a administração (BRITT *et al.*, 1989; KIRKWOOD, 1999; KNOX *et al.*, 2000; KNOX, 2014; KRAELING & WEBEL, 2015). Realizar a inseminação no estro hormonalmente induzido pode comprometer o desempenho reprodutivo devido à maior possibilidade de retorno ao estro, a qual pode estar relacionada a um baixo desenvolvimento funcional dos corpos lúteos (HOLTZ *et al.*, 1999; WENTZ *et al.*, 2007). Sendo assim, a recomendação é de que a inseminação seja realizada no estro subsequente àquele induzido e de que o adequado manejo com o macho não seja dispensado após a administração do tratamento hormonal.

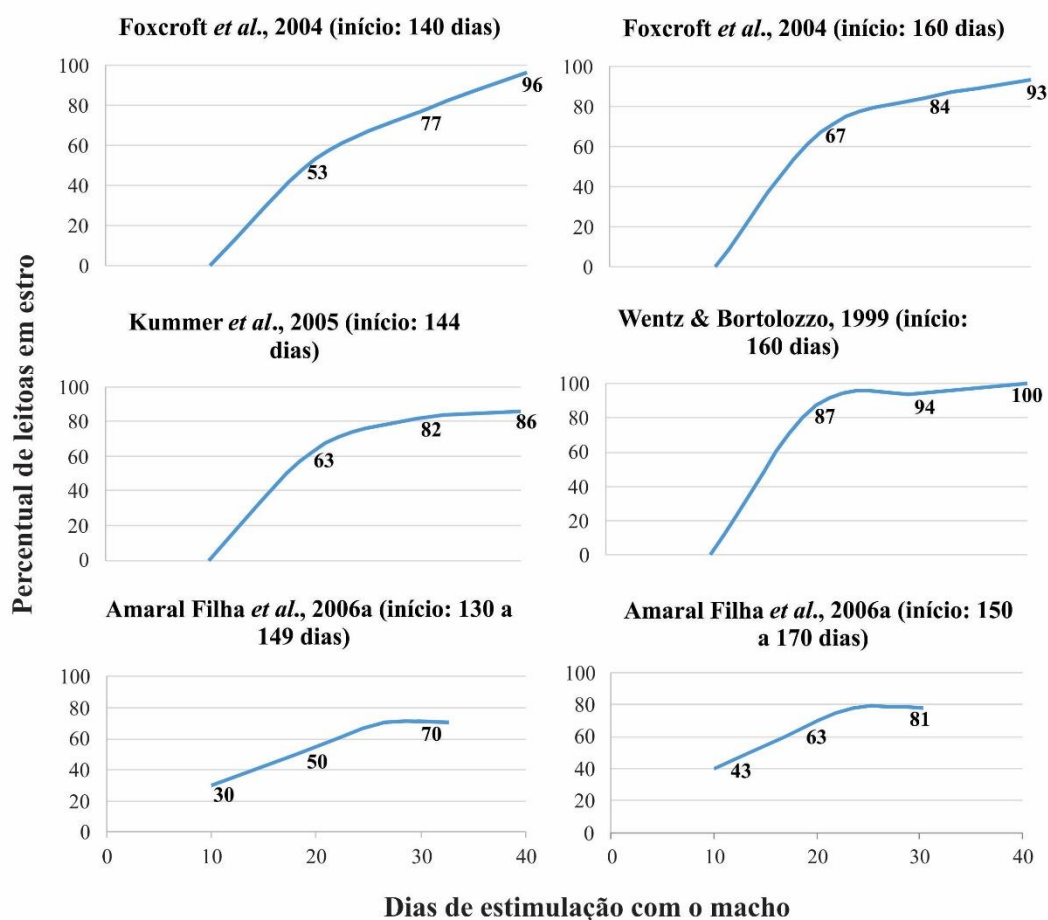
As taxas de reposição anual na suinocultura são altas (variando de 40 a 60%) e as leitoas representam de 17 a 21% das fêmeas que compõem os grupos de cobertura (WENTZ *et al.*, 2011). Nesse sentido, a formação de grupos com a máxima sincronização do estro se faz necessária para disponibilizar o número adequado de fêmeas de reposição para atingir as metas de cobertura, conforme ocorre a manifestação do estro puberal e dos estros subsequentes (Figura 1). O maior percentual de fêmeas manifestando o primeiro estro em um curto espaço de tempo permite que as leitoas sejam reagrupadas conforme proximidade na data de estro, sendo uma forma de sincronizar o ciclo estral destes animais.



**Figura 1.** Representação esquemática de um fluxograma de alojamento e reagrupamento de leitoas (adaptado de AMARAL FILHA *et al.*, 2006b).



Quando o manejo de indução à puberdade é bem realizado, bons percentuais de expressão de estro são alcançados (Figura 2). Porém, devido a todos os fatores que influenciam a puberdade, os resultados do manejo são variáveis, o que pode dificultar a obtenção de uma melhor sincronia do estro de leitoas púberes em um determinado período de tempo. Desta forma, para se obter uma melhor sincronização do ciclo estral em grupos de leitoas, o uso de estratégias hormonais é uma alternativa que deve ser levada em consideração.



**Figura 2.** Percentual de expressão de estro de leitoas submetidas ao início do manejo com o macho em diferentes idades (130 a 170 dias).

A melhoria na sincronização do ciclo estral de leitoas por meio de protocolos hormonais possibilita a organização dos grupos de cobertura, trazendo benefícios, principalmente, para produtores que utilizam o sistema de manejo em bandas. Neste modelo de produção, é necessário garantir um número suficiente de fêmeas que estejam em estro durante o período de serviço, para que seja possível alcançar a meta de cobertura,

o número de partos e o número de leitões desmamados, de acordo com o período estipulado para a frequência dos lotes (BOWN, 2006). Sendo assim, manipular o ciclo estral destes animais com o objetivo de sincroniza-lo pode auxiliar na organização de lotes homogêneos e no cumprimento das metas da produção.

Ainda neste contexto, a sincronização do ciclo estral pode evitar que leitoas que retornem ao cio, em caso de manejo quinzenal ou mensal, não consigam encaixar-se no grupo seguinte, devido ao intervalo médio de 21 dias que caracteriza o ciclo estral da fêmea suína. Do mesmo modo, é possível evitar a manifestação de estro, e o consequente manejo de inseminação artificial, em dias nos quais a mão de obra é limitada, como em finais de semana e feriados, por exemplo.

Outra aplicabilidade do uso de hormônios para sincronização do estro seria auxiliar na implementação de protocolos de IATF para esta categoria, uma vez que leitoas apresentam significativa variação no estágio do ciclo estral no qual se encontram. Portanto, é necessário sincronizar a fase do ciclo estral desses animais para, posteriormente, induzir e sincronizar a ovulação, permitindo a realização da inseminação em momento predefinido (MARTINAT-BOTTÉ *et al.*, 2010).

## **2.4 Principais estratégias hormonais para sincronização do ciclo estral de leitoas púberes**

### **2.4.1 Protocolos baseados no metalibur**

Ao final da década de 50 e início dos anos 60, foi demonstrado o efeito do uso do metalibur (ICI 33828; Aimax<sup>®</sup>), um composto oral não esteroide inibidor da hipófise anterior em ratos, macacos e cães de ambos os sexos (PAGET *et al.*, 1961). A ação reversível do composto nesses animais despertou a curiosidade dos pesquisadores em investigar o uso do metalibur para sincronização do ciclo estral na espécie suína, em detrimento do uso da progesterona, o qual demandava administração injetável. A partir de 1964, o composto passou a ser utilizado em estudos canadenses para o controle reprodutivo de fêmeas desmamadas e leitoas (GERRITS & JOHNSON, 1964; POLGE, 1964).

Em leitoas, o metalibur era administrado por via oral, diretamente na ração ou utilizando um premix, geralmente na dose de 100 mg/leitoa/dia em um tratamento de duração aproximada de 20 dias. O protocolo mostrou-se extremamente efetivo em suprimir a atividade ovariana, exibindo taxas de expressão de estro que variavam de 80 a 100%, em 5 a 7 dias após o final do tratamento (CUMMINGS, 1967; BAKER *et al.*,

1970). Porém, começou-se a investigar possíveis efeitos colaterais causados pelo uso do composto, considerando principalmente a possibilidade da ingestão acidental por fêmeas gestantes (KING, 1969; BAKER *et al.*, 1970), uma vez que o metalibur poderia ser incorporado à ração.

Dessa forma, apesar dos resultados promissores, a utilização do metalibur para sincronizar o ciclo estral de leitoas ficou restrita à década de 60, pois o composto logo foi removido do mercado americano e europeu após os estudos comprovarem a relação entre a ingestão acidental do composto durante a gestação e a ocorrência de efeitos teratogênicos.

#### **2.4.2 Protocolos baseados na associação de estrógeno e prostaglandina F<sub>2α</sub>**

Nos anos 70, com base nos protocolos aplicados para sincronização do ciclo estral em bovinos, estudos começaram a investigar o uso da prostaglandina F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>) em leitoas (GUTHRIE & POLGE, 1976). A PGF<sub>2α</sub> tem ação luteolítica, sendo que, em bovinos, o uso após o 5º dia do ciclo resulta na regressão do corpo lúteo, permitindo a sincronização do ciclo estral (PURSLEY & BELLO, 2007). Em contrapartida, a utilização desse hormônio de forma isolada não representa benefícios práticos e econômicos no que diz respeito à sincronização do ciclo estral de suínos, pois a luteólise nessa espécie só é capaz de ser induzida em períodos próximos ao de ocorrência da luteólise natural, uma vez que o corpo lúteo não é responsivo à ação da PGF<sub>2α</sub> antes do 12º dia do ciclo (KNOX & WILSON, 2007).

Diante dessa questão, foram sugeridos protocolos de sincronização a partir da associação de estrógeno e PGF<sub>2α</sub>, devido à ação antiluteolítica do estrógeno. Dessa forma, a base do protocolo consistia em ocasionar um quadro de “pseudoprenhez”, ou seja, administrar o estrógeno diariamente durante o período considerado crítico para a ocorrência da luteólise natural (11º-15º dia do ciclo), mantendo a integridade do corpo lúteo para, posteriormente, induzir sua regressão com pelo menos duas aplicações de PGF<sub>2α</sub>. Os animais apresentavam estro cerca de 6 dias após a administração do agente luteolítico e os resultados de expressão de estro variavam de 76 a 92% (GUTHRIE, 1975; KREALING & RAMPACEK, 1977).

Apesar de apresentar uma base fisiológica bem estruturada, o protocolo de estrógeno associado à PGF<sub>2α</sub> exigia diversas administrações intramusculares, tornando o processo mais trabalhoso e custoso. Sendo assim, a avaliação do custo benefício pode ter limitado a evolução desse protocolo na suinocultura (KNOX & WILSON, 2007).

### **2.4.3 Protocolos baseados no uso de progestágenos**

A sincronização do ciclo estral de leitoas pode ser realizada a partir do uso de progestágenos exógenos (progesterona ou seus análogos), os quais têm a função de diminuir a liberação de gonadotrofinas pela hipófise mesmo após a luteólise natural, resultando em um quadro de anestro até a suspensão do tratamento (WENTZ *et al.*, 2007).

Esse princípio de diminuição da produção de gonadotrofinas a partir do uso de progestágenos é a base de protocolo mais abordada para sincronização do ciclo estral de leitoas, realizando-se a suplementação por 14 a 18 dias para garantir que a regressão luteal já tenha ocorrido quando o tratamento for suspenso (KREALING & RAMPACEK, 1977; ALONSO, 2013). Após cessar a administração do progestágeno, o bloqueio termina e o crescimento folicular é retomado, resultando na manifestação do estro (MARTINAT-BOTTÉ *et al.*, 1995).

#### **2.4.3.1 Progestágenos administrados por via intramuscular**

Na década de 50, a progesterona foi utilizada com o intuito de sincronizar o ciclo estral de leitoas e o protocolo consistia na suplementação do hormônio, por via intramuscular, durante um período de 13 a 19 dias. A dose mais recomendada era de 100 mg, pois doses menores não bloqueavam a expressão de estro ou resultavam na ocorrência de cistos (ULBERG *et al.*, 1951; BAKER *et al.*, 1954; KNOX & WILSON, 2007).

Os animais manifestavam estro em 6 a 7 dias após a última administração, porém, devido à necessidade de se administrar diariamente injeções do hormônio durante um período prolongado, o protocolo baseado na progesterona não se demonstrou promissor na suinocultura.

#### **2.4.3.2 Progestágenos administrados por via oral**

Em detrimento do uso de progesterona injetável, compostos orais começaram a ser investigados como alternativa para sincronizar o ciclo estral de leitoas, como o metalibur, e análogos da progesterona (KNOX & WILSON, 2007). Um dos primeiros análogos testados foi o MAP, cuja administração era feita diariamente por via oral, durante um período de 14 a 21 dias. Os resultados de expressão de estro variavam de 50 a 95%, havendo inconsistência também em relação à melhor dosagem a ser utilizada (POND *et al.*, 1965; KNOX & WILSON, 2007).

Outro análogo da progesterona cuja apresentação requer a administração por via oral é o altrenogest, antigamente denominado como aliltrembolona. Os primeiros protocolos que abordaram o uso do altrenogest em leitoas datam do final da década de 70 e início

dos anos 80 (O'REILLY *et al.*, 1979; KRAELING *et al.*, 1981). Após diversos estudos ao longo de 20 anos, foi possível estabelecer a melhor dose do progestágeno a ser utilizada, assim como o período ideal de suplementação, recomendando-se o uso diário do altrenogest (Regumate<sup>®</sup>) na dosagem de 20 mg/dia, durante um período 14 ou 18 dias (MARTINAT-BOTTÉ *et al.*, 1990; 1995).

Atualmente, o altrenogest é o único análogo da progesterona disponibilizado comercialmente para sincronização do ciclo estral em suínos. Em leitoas, seu uso resulta em taxas de expressão de estro de aproximadamente 90% entre 5 a 7 dias após o final do tratamento (Tabela 1). Apesar da sua eficiência para sincronização do ciclo estral de leitoas ser inquestionável, é necessário avaliar cautelosamente o custo-benefício do seu uso na suinocultura. As administrações diárias do hormônio, por via oral, durante vários dias tornam a execução do protocolo mais laboriosa, principalmente quando o arraçamento individual não é possível. Além disso, atualmente, considerando o custo da dose e a duração do tratamento, o protocolo pode representar um custo elevado.

#### **2.4.3.3 Progestágenos administrados por via intravaginal**

Desde a década de 60, dispositivos intravaginais com progestágenos têm sido desenvolvidos nos programas de reprodução de bovinos e ovinos (RATHBONE *et al.*, 1997), evitando a aplicação diária de hormônios, por via intramuscular, durante um longo período e, conseqüentemente, facilitando a execução dos protocolos.

No início dos anos 90, um DIV de liberação controlada de progesterona (0,9 ou 1,4 g) foi desenvolvido e testado para o controle do ciclo estral em suínos, mostrando-se efetivo em bloquear o estro de leitoas. O protocolo exibiu uma taxa de expressão de estro de 71% em 3 a 5 dias após a remoção do DIV (PEACOCK *et al.*, 1992). Apesar dos resultados inicialmente promissores, foram relatados diversos fatores limitantes que desencorajaram a evolução do uso do DIV na suinocultura, como danos à mucosa vaginal e excessiva produção de muco vaginal, inadequada taxa de retenção do dispositivo no canal vaginal e, também, a variação nos níveis séricos de progesterona após a inserção do DIV (RATHBONE *et al.*, 1997).

Dispositivos com outros progestágenos também já foram utilizados em suínos, contudo, o objetivo desses estudos era utilizar o DIV com MAP para protelar o momento do parto. Os primeiros estudos utilizavam o MAP por via oral (CURTIS *et al.*, 1969; WHITELY *et al.*, 1990), mas também foram observados resultados positivos quando se tentou controlar o momento do parto através do uso do hormônio por via intravaginal

(GASPERIN *et al.*, 2011; FRELING *et al.*, 2013; FIÚZA, 2018). Nesse sentido, também se buscou avaliar o DIV com MAP para controlar o ciclo estral de fêmeas desmamadas, observando-se resultados promissores (GASPERIN *et al.*, 2011).

Dessa forma, o uso de DIV impregnado com MAP poderia ser aplicado às estratégias hormonais como uma alternativa para sincronização do ciclo estral de leitoas púberes, evitando-se os altos custos e o manejo de fornecimento diário do progestágeno (por via oral) intrínsecos aos protocolos que utilizam o altrenogest. Contudo, não há trabalhos publicados que tenham avaliado o seu uso em leitoas, portanto é necessário investigar o uso de DIV com MAP para sincronização do ciclo estral dessa categoria de animais.

**Tabela 1.** Principais resultados de sincronização do ciclo estral de leitoas obtidos com o uso do altrenogest.

Referência	Dose diária (mg)	Grupo (n)	Duração tratamento (d)	IFTE (d)*	% Estro**	Taxa de parto	Nascidos totais	
PURSEL <i>et al.</i> (1981)	-	Controle (68)	-	-	-	70,7	11,0	
	15,0	Altrenogest (60)	18	5,6	96,7	73,5	10,3	
REDMER & DAY (1981)	-	Controle (10)	-	-	90,0	-	-	
	2,5	Altrenogest 2,5 (12)	18	2,9	42,0	-	-	
	15,0	Altrenogest 15 (9)		4,0	89,0	-	-	
STEVENSON & DAVIS (1982)	15,0	Altrenogest 14 (81)	14	5,4	97,5	79,8	10,0	
		Altrenogest 18 (77)	18	5,3	100	79,2	10,6	
VARLEY (1983)***	-	Controle (10)	-	-	95,0	95,0	9,3	
	16,0	Altrenogest 16 (20)	18	7,1	100	80,0	9,1	
	20,0	Altrenogest 20 (20)	18	8,4	100	95,0	11,2	
DAVIS <i>et al.</i> (1987)	15,0	Exp. 1	14	Altrenogest + <i>flushing</i> (20)	6,5	85,0	94,0	10,8
				Altrenogest (20)	6,8	85,0	88,0	9,1
	15,0	Exp. 2	14	Controle (64)	-	55,0	83,0	8,9 <sup>a</sup>
				Altrenogest + <i>flushing</i> (51)	6,9	77,0	73,0	10,5 <sup>b</sup>
	15,0	Exp. 3	14	Altrenogest (52)	7,9	67,0	78,0	8,7 <sup>a</sup>
				Controle (138)	-	67,0	-	-
15,0	Exp. 3	14	Altrenogest + <i>flushing</i> (145)	5,5	73,0	-	-	
			Altrenogest (144)	5,7	71,0	-	-	
MARTINAT-BOTTÉ <i>et al.</i> (1990)	-	Controle (281)	-	-	97,3	80,8 <sup>a</sup>	9,1 <sup>a</sup>	
	20,0	Altrenogest (244)	18	5,5	96,0	88,4 <sup>b</sup>	9,1 <sup>b</sup>	

<b>Referência</b>	<b>Dose diária (mg)</b>	<b>Grupo (n)</b>	<b>Duração tratamento (d)</b>	<b>IFTE (d)*</b>	<b>% Estro**</b>	<b>Taxa de parto</b>	<b>Nascidos totais</b>
MARTINAT-BOTTÉ <i>et al.</i> (1995)	-	Controle (124)	-	-	93,0	-	-
	20	Altrenogest (103)	18	6,0	93,0	-	-
KNOX <i>et al.</i> (2017)	15	Altrenogest (398)	14	7,0	100	-	-

\*IFTE: Intervalo entre o final do tratamento e estro.

\*\*Percentual de fêmeas em estro em até 7 ou 10 dias após o final do tratamento.

\*\*\*Somente o número de nascidos vivos foi informado.

Letras diferentes na coluna indicam diferença significativa entre os grupos ( $P < 0,05$ ).



### **3 ARTIGO CIENTÍFICO**

ARTIGO A SER SUBMETIDO



26 born were similar among the groups. In experiment 2, 63 gilts were assigned to Control,  
27 ALT or IVD group. Supplementation started on day 10 of estrous cycle and the IVD was  
28 replaced on the 7<sup>th</sup> day of treatment. Similar results to those in experiment 1 were  
29 observed. Likely to altrenogest, the IVD with MPA was able to delay estrus expression  
30 in gilts. However, it is necessary further studies to achieve higher estrus expression rate  
31 and greater reproductive performance.

32

33 **Keywords:** Swine females, Estrus control, Synchronization, Hormone.

34

### 35 **Highlights**

36 ▪ The intravaginal device is able to delay estrus expression in pubertal gilts regardless the  
37 day of treatment onset. ▪ Results of estrus expression and reproductive performance are  
38 not satisfactory when device is inserted on day 5 or 10 of estrous cycle ▪ Device  
39 replacement on the 7<sup>th</sup> day of treatment did not improve results.

40

### 41 **Introduction**

42 The use of hormones to control the reproductive functions of sows and gilts have  
43 been used in different protocols as a tool to improve management practices (Kirkwood  
44 and De Rensis, 2016). Gilts represents 20% of the breeding group and the estrous cycle  
45 synchronization could contribute to insert this category in the breeding groups, especially  
46 in farms adopting a batch farrowing strategy (Bown, 2006). It also allows the insertion in  
47 subsequent breeding groups of females that returned to estrus. Besides, considering the  
48 fixed-time artificial insemination (FTAI) in a future perspective in the swine industry,  
49 estrous cycle synchronization will be essential to define the moment for ovulation inducer  
50 administration in protocols for gilts.

51       Estrous cycle synchronization of gilts could be achieved in part through adequate  
52 management of puberty induction. However, a large individual variation is observed in a  
53 gilt group. The estrous cycle can be manipulated using drugs like progestogens to  
54 suppress follicular phase allowing a restart of follicular growth after the end of treatment  
55 (Krealing and Rampacek, 1977). In this way, progestogens could be used in order to  
56 reduce this variation and improve the estrous cycle synchronization rate.

57       Altrenogest is the only commercial progestogen available for swine (Martinat-Botté  
58 et al., 2010) and its efficiency in controlling gilts estrous cycle in gilts is well described  
59 (Davis et al., 1979; Martinat-Botté et al., 1990; Knox et al., 2017). Products containing  
60 altrenogest must be provided daily and by oral route during at least 14 days to pubertal  
61 gilts (Martinat-Botté et al., 1995), making the application laborious.

62       An interesting alternative is the utilization of intravaginal devices (IVD) containing  
63 progestogen. The IVD allows a slow release of progestogen and is largely used for  
64 controlling estrous cycle in cattle, sheep and goats (Stevenson and Britt, 2017; Ramos  
65 and Silva, 2018). However, it is not yet available for swine. Few studies using IVD  
66 containing progestogens for swine are available in literature to our knowledge (Peacock et  
67 al., 1992; Rathbone et al., 1997). Recently, studies using IVD with medroxyprogesterone  
68 acetate (MPA) were performed to control the moment of parturition (Gasperin et al.,  
69 2011; Freling et al., 2013) and promising results were observed for estrous delay in  
70 weaned sows (Gasperin et al., 2011).

71       In gilts, studies evaluating the use of IVD and utilization of MPA for estrous cycle  
72 synchronization are also scarce and researches investigating alternatives for this  
73 management are important to reduce labor and cost of these protocols. Therefore, the aim  
74 of the present study was to assess reproductive parameters of pubertal gilts following the  
75 estrous cycle synchronization protocol with an IVD containing MPA.

76

## 77 **Material and Methods**

### 78 *Animals*

79 The study was carried out during the summer and autumn in a gilt development unit  
80 (GDU) with an inventory of 1,200 animals located in Southern Brazil – Santa Catarina  
81 State. A total of 126 (Exp 1) and 63 (Exp 2) Landrace x Large White gilts (Camborough,  
82 Agroceres PIC<sup>®</sup>, Patos de Minas, MG, Brazil) were used. The protocols were reviewed  
83 and approved (project number 35497) by the Institutional Animal Care and Use  
84 Committee (CEUA-UFRGS).

### 85 *Housing and feeding*

86 Gilts arrived at the farm at  $159.7 \pm 0.5$  (Exp. 1) and  $172.5 \pm 1.1$  (Exp. 2) days of age  
87 and were housed in pens, with 8 to 16 gilts per pen (1.35 m<sup>2</sup>/gilt). Stimulation to induce  
88 puberty started one day after arrival and was performed once a day, using physical boar  
89 contact. After first estrus, gilts were moved to individual crates with a slatted floor in the  
90 breeding facilities, in order to be inseminated at second estrus. Animals remained in the  
91 individual crates until approximately 38 days of pregnancy, when they were transferred  
92 to a sow farm.

93 Gilts were fed a standard corn-soybean diet (3315 kcal ME/kg, 15.8% crude protein  
94 and 1.0% digestible lysine). During the period of puberty induction, all gilts received 3  
95 kg of feed daily. In the breeding facilities, animals were also fed 3 kg/day of the same  
96 corn-soybean diet until breeding (for approximately 21 days). From insemination until  
97 transferring to the sow farm, the animals were fed 2 kg/day. *Ad libitum* access to water  
98 was provided throughout the experimental period.

### 99 *Experimental design*

100 In Exp. 1, animals were selected over a period of three consecutive weeks (42  
101 gilts/week). According to the body weight and age at first estrus they were randomly

102 distributed in a factorial design, considering the treatment and the day of treatment onset,  
103 as following: ALT-5 (altrenogest administrated by oral route;  $n=21$ ), IVD-5 (insertion of  
104 an IVD containing 400 mg of MPA;  $n=21$ ), ALT-10 (altrenogest administrated by oral  
105 route;  $n=21$ ), IVD-10 (insertion of an IVD containing 400 mg of MPA;  $n=21$ ), Control-5  
106 (no hormonal treatment;  $n=21$ ) and Control-10 (no hormonal treatment;  $n=21$ ). First day  
107 of estrus was designated as day 0 of estrous cycle. The hormonal protocol started on day  
108 5 (for groups ALT-5 and IVD-5) or day 10 (for groups ALT-10 and IVD-10) of estrous  
109 cycle. The evaluations for Control groups started on day 5 (Control-5) or day 10 (Control-  
110 10) of estrous cycle.

111 In Exp. 2, gilts were also selected over the period of three consecutive weeks (21  
112 gilts/week). Based on their age at first estrus and body weight at one day before the  
113 treatment onset, they were randomly assigned into three treatments: ALT (altrenogest  
114 administrated by oral route;  $n=21$ ), IVD (insertion of an IVD containing 400 mg of MPA;  
115  $n=21$ ) and Control (no hormonal treatment;  $n=21$ ). The first day of first estrus was also  
116 considered as day 0 and hormonal protocols started on day 10 of estrous cycle. Hormonal  
117 administration and treatment duration were similar to Exp. 1. However, for IVD group, a  
118 new IVD was used after 7<sup>th</sup> day of treatment (IVD replacement).

#### 119 *Hormonal administration*

120 In both experiments, altrenogest was administrated by oral route for 14 days  
121 (20mg/gilt/day; Regumate<sup>®</sup>, MSD Saúde Animal, São Paulo, Brazil), directly into the  
122 mouth. For IVD groups, intravaginal polyurethane devices (4x4x5 cm, density 33 kg m-  
123 <sup>3</sup>) impregnated with 400 mg of MPA (Fagron, São Paulo, Brazil) were prepared according  
124 to Freling et al. (2013). The IVD was inserted into the vagina using a speculum (2.0 cm  
125 in diameter and 24.0 cm in length).

126 In Exp. 1, on the 14<sup>th</sup> day of treatment (day 18 of estrous cycle for ALT-5 and IVD-  
127 5; and day 23 of estrous cycle for ALT-10 and IVD-10), the IVD was removed and the  
128 last altrenogest administration was provided. In Exp. 2, on the 7<sup>th</sup> day of treatment (day  
129 16 of estrous cycle), the IVD was removed and a new IVD was inserted. On the 14<sup>th</sup> day  
130 of treatment, the IVD was removed and the last dose of altrenogest was administered.  
131 Adherence of IVD to the vaginal mucosa (presence or absence of resistance at IVD  
132 removal), presence of secretion in the IVD and of vaginal discharges were evaluated.  
133 Vaginal discharges were evaluated until three days after device withdrawal.

#### 134 *Ultrasound evaluation*

135 The evaluation of ovaries was performed by a single trained technician using real-  
136 time transabdominal ultrasonography with a 5-MHz convex transducer (Sonoscape<sup>®</sup> A6V  
137 Co. Ltd, Shenzhen, China). In Exp. 1, evaluations were performed on days 5, 10, 14, 16  
138 and 18 of estrous cycle for groups ALT-5, IVD-5 and Control-5. For groups ALT-10,  
139 IVD-10 and Control-10 (Exp. 1), and ALT, IVD and Control (Exp. 2), evaluations were  
140 performed on days 10, 14, 16, 18, 20 and 22 of estrous cycle.

141 After the end of hormonal treatments (ALT and IVD). and after the day 20 of estrous  
142 cycle for Control groups, ultrasonography was performed daily until 24 h after the last  
143 insemination. The diameter of the three largest follicles were recorded and structures  
144 larger than 12 mm were considered as persistent follicles. After estrus detection, ovulation  
145 was recorded as a reduction of the number or size of follicles from previous evaluation.

#### 146 *Estrus detection and artificial insemination*

147 Estrus detection started on day 15 of estrous cycle for all treatments and was  
148 conducted once a day (7:30 a.m.) using a fence-line boar contact and the back-pressure  
149 test. Animals that exhibited a standing reflex were considered to be in estrus and gilts that

150 were not in estrus by 10 days after the end of hormonal treatments (or by day 34 of estrous  
151 cycle for Control groups), were considered in anestrus.

152 Artificial insemination was performed with heterospermic doses (stored up to 72 h at  
153 15-17°C) containing 2.5 billion sperm cells in a final volume of 80 ml with Androstar®  
154 Plus extender (Minitube, Porto Alegre, Brazil). Intra-cervical insemination was  
155 performed at 0, 24 and 48 h after estrus onset (maximum three inseminations per animal).

#### 156 *Statistical analysis*

157 Data were checked for normality and analyzed using the Statistical Analysis System  
158 – SAS® 9.4 (SAS Institute 2005). According to variable, results are expressed as least  
159 squares (LS) means  $\pm$  standard error of the mean (SE) or percentage. Variables as estrus  
160 expression, adjusted farrowing rate, occurrence of persistent follicles and percentage of  
161 females presenting follicular growth (follicles larger than 3 mm) were analyzed using the  
162 Chi-square test in both experiments. Fisher exact test or Pearson chi-square test to define  
163 *P*-value were used according to frequency distribution observed. For calculating adjusted  
164 farrowing rate, dead gilts and those culled for non-reproductive reasons were excluded.

165 Follicle size and total number of piglets born were analyzed using GLIMMIX  
166 procedure with comparison of means by the Tukey–Kramer test. For Exp. 1, treatment  
167 and the day of treatment onset were included as class variables and considered their  
168 interaction. The follicle diameter in some specific points of evaluation was analyzed  
169 considering the interaction of treatment day of treatment onset using GLIMMIX  
170 procedure. At moments 24, 48 and 72 hours, analysis of repeated measures for follicle  
171 diameter were performed. In all models, week was inserted as random variable when  
172 adjusted.



## 173 **Results**

### 174 *Experiment 1: Insertion of the intravaginal device on day 5 or 10 of estrous cycle*

175 At the first estrus, gilts were  $186.4 \pm 1.1$  d old and had  $119.5 \pm 0.4$  kg of body weight  
176 with no differences among the groups ( $P > 0.05$ ). During IVD withdrawal, 16.7% of  
177 devices showed adherence to the vaginal mucosa and 92.9% had secretion. Vaginal  
178 discharge was observed in 88.1% of gilts on the day of IVD withdrawal, however this  
179 percentage decreased to 2.4% by three days later. No vaginal discharge was observed in  
180 Control and ALT groups. Four gilts lost their device (IVD-5: 2; IVD-10: 2) and a new  
181 IVD was inserted.

182 The interestrus interval was longer ( $P < 0.001$ ) for groups ALT-10 (27.8 d) and IVD-  
183 10 (26.4 d) than groups ALT-5 (23.0 d), IVD-5 (22.2 d), Control-5 (20.7 d) and Control-  
184 10 (20.8 d;  $P < 0.001$ ). No differences for the age at breeding ( $209.1 \pm 2.6$  d) and estrus  
185 length ( $53.8 \pm 1.7$  h) among the groups were observed ( $P > 0.05$ ).

186 Interval between hormone withdrawal to estrus was longer for ALT group (4.9 d)  
187 than IVD group (3.8 d;  $P < 0.001$ ), regardless the day of treatment onset, and no effect of  
188 treatment and day of treatment onset interaction was observed. The percentage of estrus  
189 expression was lower for IVD-5 (66.7%) when compared to Control-5 (100%) and ALT-  
190 5 (100%;  $P < 0.001$ ). No difference of estrus expression was observed among Control-  
191 10, ALT-10 and IVD-10 ( $P = 0.082$ ), however when the treatments were analyzed  
192 regardless the day of treatment onset, IVD group showed a lower percentage of estrus  
193 expression (71.4%) than Control (92.9%) and ALT groups (100%;  $P < 0.001$ ; Table 1).  
194 Cumulative percentage of estrus expression after the hormone withdrawal was higher for  
195 ALT group than IVD group ( $P < 0.05$ ; Fig. 1), except on days 1 and 2 wherein the  
196 cumulative percentage was similar between groups ( $P > 0.05$ ).

197 Occurrence of persistent follicles was higher for ALT-10 (33.3%) and IVD-10  
198 (62.5%) than Control-10 (0.0%;  $P < 0.01$ ), and the occurrence for IVD-10 was higher  
199 than IVD-5 (62.5% vs. 14.3%;  $P = 0.01$ ). Control-10 had a higher adjusted farrowing rate  
200 (100%) than ALT-10 (70.0%) and IVD-10 (50.0%;  $P = 0.001$ ). There was no difference  
201 in the adjusted farrowing rate among Control-5, ALT-5 and IVD-5 ( $P = 0.316$ ).  
202 Comparing the treatments regardless the day of treatment onset, adjusted farrowing rate  
203 was higher for Control group (97.4%) when compared to ALT (80.5%) and IVD groups  
204 (63.3;  $P < 0.01$ ). There was no effect of treatment or the day of treatment onset, neither  
205 effect of their interaction in the total number of piglets born ( $P > 0.05$ ). These  
206 reproductive parameters are shown in Table 1.

207 The percentage of gilts showing follicular growth (follicles larger than 3 mm) on day  
208 18 of estrous cycle was higher ( $P < 0.01$ ) for Control-5 (61.9%) when compared with  
209 ALT-5 (14.3%) and IVD-5 (14.3%). This percentage was also higher ( $P < 0.01$ ) for  
210 Control-10 (81.0%) than ALT-10 (0.0%) and IVD-10 (9.5%). On day 20 of estrous cycle,  
211 there was no difference among Control-5, ALT-5 and IVD-5 in the percentage of gilts  
212 with follicles larger than 3 mm. However, this percentage was higher for Control-10  
213 (85.7%) compared to ALT-10 and IVD-10 at the same moment (14.3 and 38.1%,  
214 respectively;  $P < 0.01$ ).

215 Analyzing the follicular diameter on day 20 of estrous cycle, the Control-5 showed a  
216 larger diameter than ALT-5 and IVD-5. Considering the groups in which treatment started  
217 on the 10<sup>th</sup> day of estrous cycle, largest diameter was observed for Control-10 compared  
218 to ALT-10 and IVD-10 ( $P < 0.01$ ; Fig. 2). After hormone withdrawal, the percentage of  
219 gilts with follicular growth 24 h later was similar between ALT-5 and IVD-5 ( $P > 0.05$ ).  
220 However, IVD-10 showed a higher percentage (81.0%) than ALT-10 (52.4%;  $P = 0.05$ ).  
221 Comparing the IVD groups, IVD-5 had a lower percentage of gilts with follicular growth

222 (52.4%) than IVD-10 (81.0%;  $P < 0.05$ ) 24 h after hormone withdrawal, and this  
223 difference was also observed 72 h later (70.0 vs. 95.2%, respectively;  $P < 0.05$ ).

224 *Experiment 2: Insertion of the intravaginal device at day 10 of estrous cycle and*  
225 *performing its replacement on the 7<sup>th</sup> day of treatment.*

226 At the first estrus, gilts were  $184.9 \pm 1.2$  d old and they had  $131.6 \pm 1.2$  kg body  
227 weight at one day before the beginning of the treatments, with no differences among the  
228 groups ( $P > 0.05$ ). On the 7<sup>th</sup> day of treatment, 4.8% of IVD showed adherence to the  
229 vaginal mucosa and secretion was observed in 90.5% of IVD. At the day of IVD  
230 replacement, vaginal discharge was observed in 76.2% of gilts and this percentage  
231 decreased to 0% three days later. No vaginal discharge was observed in Control and ALT  
232 groups. Considering the IVD removal on the 14<sup>th</sup> day of treatment, similar results of  
233 adherence and vaginal discharge were observed. Four gilts lost their device and a new  
234 IVD was inserted.

235 The interestrus interval was longer for groups treated with progestogen (28.8 d for  
236 ALT and 27.8 d for IVD) when compared with Control group (21.2 d;  $P < 0.01$ ). No  
237 difference in breeding age ( $211.8 \pm 4.3$  d) and estrus length ( $46.7 \pm 2.7$  h) was observed  
238 among the groups. The interval between hormone withdrawal was longer for ALT group  
239 (5.9 d) than IVD group (3.8 d;  $P < 0.01$ ). There was no difference in the percentage of  
240 estrus expression among the groups ( $P = 0.477$ ; Table 2). Cumulative percentage of estrus  
241 expression was different among ALT and IVD groups only on days 3, 4 and 5, wherein  
242 ALT showed higher cumulative percentage ( $P < 0.05$ ; Fig. 3).

243 Occurrence of persistent follicles was higher for IVD group (50.0%) than Control  
244 (10.5%) and ALT groups (5.3%;  $P = 0.028$ ). The IVD group had an adjusted farrowing  
245 rate similar to ALT group (56.3 and 88.2%, respectively) but lower than Control group

246 (94.7%;  $P = 0.015$ ). There was no difference in the total piglets born among the groups  
247 ( $P = 0.076$ ; Table 2).

248 The percentage of gilts showing follicles larger than 3 mm on day 18 of estrous cycle  
249 was higher for Control (85.7%) when compared with ALT (0%) and IVD (4.8%;  $P <$   
250 0.01). In the last days of supplementation, ALT showed a lower percentage of gilts with  
251 follicular growth (4.8%) than IVD (33.3%;  $P < 0.05$ ). Twenty-four hours post hormone  
252 withdrawal, the percentage of gilts with follicular growth was higher for IVD group  
253 (52.4%) than ALT group (14.3%;  $P < 0.05$ ). The difference was also observed at 48 h  
254 (76.25 vs. 28.6%) and 72 h (85.75% vs. 52.4%) after hormone withdrawal. ( $P < 0.05$ ).  
255 When the follicular diameter was considered, the IVD group also showed higher values  
256 than ALT group in all these moments of evaluation (Fig. 4).

## 257 **Discussion**

258 The effectiveness of IVD with MPA blocking the reproductive axis was proven in  
259 our study (Exp. 1 and 2) through the absence of gilts in estrus during the IVD maintenance  
260 and by the interestrus interval which were similar to ALT groups. Similarly, estrus can  
261 be prevented in weaned sows with IVD containing 200 mg of MPA for 12 days (Gasperin  
262 et al., 2011). In a previous study, we evaluated different dosages of MPA provided in  
263 IVDs and it was also observed that the device was able to delay the estrus expression in  
264 gilts, but with no comparison with altrenogest (R. R. Ulguim, unpublished data). In this  
265 way, this is the first study comparing the performance of IVD containing MPA with  
266 altrenogest for estrous cycle synchronization in gilts.

267 Even considering the capacity of blocking estrus signs and resumption of cyclic  
268 activity showed by the interval between hormone withdrawal to estrus, estrous cycle  
269 synchronization is an important issue to be considered when using these hormonal  
270 protocols. Gilts treated with altrenogest during 14 or 18 d usually display estrus 5 to 7 d

271 after hormone withdrawal (Martinat-Botté et al., 2010; Wang et al., 2018). In Exp. 1 and  
272 2, ALT group showed an interval between hormone withdrawal to estrus of 4.9 and 5.9  
273 d, respectively, and the IVD group had a shorter interval in both experiments (3.8 d;  $P <$   
274 0.05). It could be attributed to the higher percentage of gilts presenting follicle growth  
275 24 h after device removal in IVD-10 and IVD groups (Exp. 1 and 2, respectively) when  
276 compared to ALT-10 and ALT group.

277 The percentage of estrus expression and synchronization are not only fundamental  
278 for planning breeding groups but also for FTAI programs, once ovulation inducers (as  
279 buserelin and triptorelin) are administered 104 or 120 h (4 or 5 days) after progestogen  
280 withdrawal (Martinat-Botté et al., 2010; Knox et al., 2017). Most animals from IVD  
281 groups (73%) displayed estrus between 3 to 4 d after hormone withdrawal. Therefore,  
282 considering the percentage of estrus expression and synchronization, the use of IVD with  
283 MPA could not be successful for use in FTAI protocols.

284 Follicular growth onset is expected immediately after the device removal, since the  
285 reproductive axis is not blocked anymore. However, seven of 21 gilts from IVD-5 were  
286 in anestrus and most of these gilts had no follicular development or did not displayed  
287 estrus even presenting a slight follicle growth. A possible explanation could be an  
288 inadequate release of estrogen, which is produced by granulosa cells and responsible for  
289 physiological and behavioral changes that results in estrus expression (Evans et al., 1981;  
290 Maxson et al., 1985). In rats, high doses of MPA resulted in alterations in pellucid zone  
291 due to an inhibition of transcription processes in the granulosa cells (Jodłowska-Jędrych  
292 et al., 2010). Therefore, it is possible that MPA may have a negative effect on  
293 steroidogenesis.

294 Most of the cases of anestrus gilts in IVD-10 was related with the development of  
295 persistent follicles. This situation could be related to the follicular growth observed during

296 the maintenance of IVD, which may result in the aging of these follicles, compromising  
297 the production of estrogen by granulosa cells (Evans et al., 1981). Progestogen release by  
298 the IVD was not evaluated in this study, however it is possible that a suboptimal amount  
299 of MPA was absorbed, allowing the follicular growth during the treatment. The clearance  
300 rate of MPA is difficult to find for farm animals, however, evaluation of residual levels  
301 of MPA in IVD and its relationship with estrus response or fertility in ewes was not  
302 observed (Simonetti et al., 1999; 2000). Interestingly, the amount of absorbed MPA by  
303 ewes at these studies was lower than the initial dose in the IVD. This finding could suggest  
304 differences on absorption and metabolic breakdown of MPA among species and the  
305 necessity to understand these effects in swine.

306 Considering this hypothesis, the second trial was carried out inserting the IVD on  
307 day 10 of estrous cycle and replacing it on the 7<sup>th</sup> day of treatment in order to maintain  
308 high serum concentrations of MPA throughout the treatment. However, estrus expression  
309 until 10 days after device withdrawal was not different from Exp.1 and this strategy was  
310 not efficient to avoid follicular growth. Interestingly, the intravaginally route was already  
311 tested for controlling the estrous cycle of gilts in the 1990's (Peacock et al., 1992). The  
312 progestogen used was progesterone and the authors observed 70.8% of estrus expression,  
313 which is very similar to the percentage achieved in this study. However, the authors did  
314 not show results of follicular dynamic.

315 The unsatisfactory reproductive results (adjusted farrowing rate and total number of  
316 piglets born) might be related to the high percentage of persistent follicles in IVD-10 and  
317 IVD groups (62.5% in Exp. 1 and 50.0% in Exp. 2) in IVD-10 or even to the quality of  
318 ovulated follicles, once follicle quality could be compromised if follicle growth starts  
319 during the period of treatment. In Exp. 1, IVD-5 and ALT-5 had similar follicle diameter  
320 on last days of treatment. However, IVD-10 presented a larger follicle diameter than

321 ALT-10 (1.8 mm vs. 0.6 mm;  $P < 0.01$ ) on the 11<sup>th</sup> day of treatment. This difference was  
322 also observed on the 13<sup>th</sup> day of supplementation in the second trial (1.8 mm vs. 0.1 mm;  
323  $P < 0.05$ ). Therefore, even performing the device replacement on the 7<sup>th</sup> day of treatment,  
324 the follicular growth was not totally blocked when the IVD was inserted on day 10 of  
325 estrous cycle. As already discussed, this early follicle growth may result in the aging of  
326 follicles, which could interfere with a properly response to LH surge, resulting in  
327 persistent follicles, or with the quality of the ovulated oocytes, compromising the  
328 reproductive performance (Rasbech, 1969; Kelly et al., 1988).

329       Considering the physiology of estrous cycle (Knox and Wilson, 2007), the IVD  
330 withdrawal in IVD-5 group corresponds to about 3 days after luteolysis, then  
331 progesterone concentration is still decreasing to basal levels and no significant follicular  
332 development occurs, regardless of progestogen supplementation. Differently, when  
333 device is inserted on day 10 of estrous cycle, the end of supplementation corresponds to  
334 a period of about 8 days after the luteolysis, when progesterone levels should have  
335 reached basal patterns, allowing gonadotrophin release. Therefore, it is possible that  
336 MPA, in the dose and device used in these trials was not totally effective as an  
337 antigonadotrophic compound, being inefficient to block follicular growth in IVD-10 gilts.  
338 Despite that, IVD with MPA was capable to avoid estrus expression during  
339 supplementation period even after luteolysis.

340       The use of IVD with progestogen in swine has scarce data literature. Mainly studies  
341 had approached its use as a strategy to facilitate piglet care and prevent early parturition  
342 (Haas et al., 2017), since it was already described no sows farrowed during treatment with  
343 IVD containing MPA, even after prostaglandin administration (Freling et al., 2013).  
344 However, there is few information even for controlling estrous cycle of sows (Gasperin  
345 et al., 2011). In sheep, goats and cattle the use of simple intravaginally devices with MPA

346 or devices more elaborated, as controlled internal release devices, with progesterone  
347 presents good results on reproductive control besides facilitating the management  
348 required by the protocols (Combs et al., 1961; Britt et al., 1972; Motlomelo et al., 2002;  
349 Bartlewski et al., 2015; Martinez-Ros et al., 2018; Melo et al., 2018).

350 Although no animal displayed estrus during treatment, the use of IVD with MPA in  
351 pubertal gilts did not show satisfactory results for estrous cycle synchronization and  
352 reproductive performance. The results of estrous cycle synchronization protocol may not  
353 be related to the day of treatment onset, as observed in this study and already reported for  
354 altrenogest protocol by Stevenson and Davis (1982). Based on our study, these  
355 unsatisfactory results might be related to the effect of MPA on steroidogenesis or on  
356 follicular growth blocking, and to its release from the system used on intravaginal device.

357

### 358 **Conclusion**

359 The use of IVD with 400 mg of MPA was able to delay estrus expression in pubertal  
360 gilts. However, reproductive parameters seem to be compromised regardless the moment  
361 of estrous cycle wherein IVD was inserted. Besides, the device replacement on the 7<sup>th</sup> day  
362 of treatment did not improve the synchronization protocol. Additionally, further studies  
363 to achieve a greater comprehension about MPA pharmacodynamic in swine as well to  
364 improve the release system of the device used are necessary to accomplish better results.

365

### 366 **Declaration of interest**

367 The authors declare no conflict of interest. The founding sponsors had no role in the  
368 design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of  
369 the manuscript, and in the decision to publish the results.

370



371 **Acknowledgement**

372 The authors are thankful to Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e  
373 Tecnológico (CNPq) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior  
374 - Brasil (CAPES) for the scholarships provided. The authors are also thankful to Master  
375 Agroindustry (Videira, Santa Catarina, Brazil), for the farm and animals provided.

376

377 **References**

378 Bartlewski, P.M., Seaton, P., Szpila, P., Oliveira, M.E., Murawski, M., Schwarz, T.,  
379 Kridli, R.T., Zieba, D.A., 2015. Comparison of the effects of pretreatment with Veramix  
380 sponge (medroxyprogesterone acetate) or CIDR (natural progesterone) in combination  
381 with an injection of estradiol-17 $\beta$  on ovarian activity, endocrine profiles, and embryo  
382 yields in cyclic ewes superovulated in the multiple-dose Folltropin-V (porcine FSH)  
383 regimen. *Theriogenology* 84, 1225-1237.  
384 <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2015.07.002>

385

386 Bown, P., 2006. Advantages and disadvantages of batch farrowing. *In practice* 28, 94.

387

388 Britt, J., Huertasvega, E., Ulberg, L., 1972. Managing Reproduction in Dairy Cattle: I.  
389 Progestogens for Control of Estrus in Dairy Cows. *Journal of Dairy Science* 55, 598-605.  
390 [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(72\)85542-5](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(72)85542-5)

391

392 Combs, W., NELMS, G., BOTKIN, M., 1961. Synchronization of estrus and lambing in  
393 ewes fed 6-methyl-17-acetoxypregesterone. *Journal of Animal Science*, 20, 968.

394

395 Davis, D., Knight, J., Killian, D., Day, B., 1979. Control of estrus in gilts with a  
396 progestogen. *Journal of Animal Science* 49, 1506-1509.  
397 <https://doi.org/10.2527/jas1979.4961506x>

398

399 Evans, G., Dobias, M., King, G., Armstrong, D., 1981. Estrogen, androgen, and  
400 progesterone biosynthesis by theca and granulosa of preovulatory follicles in the pig.  
401 *Biology of Reproduction* 25, 673-682. <https://doi.org/10.1095/biolreprod25.4.673>

402

403 Freling, G.F., Gasperin, B.G., Ferreira, R., Cesaro, M.P., Oliveira, J.F., Bordignon, V.,  
404 Gonçalves, P.B.D., 2013. Delaying farrowing using intravaginal devices impregnated  
405 with progestagen does not affect the proportion of piglets born alive. *Ciência Rural* 43,  
406 1258-1264. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782013005000077>

407

408 Gasperin, B.G., Freling, G.F., Ferreira, R., Oliveira, J.F.C., Bordignon, V., Gonçalves,  
409 P.B.D., 2011. Intravaginal progestagen for estrus and parturition control in sows.  
410 *Pesquisa Agropecuária Brasileira* 46, 961-964. [http://dx.doi.org/10.1590/S0100-](http://dx.doi.org/10.1590/S0100-204X2011000800024)  
411 [204X2011000800024](http://dx.doi.org/10.1590/S0100-204X2011000800024)

412

413 Haas, C.S., Santos, M.Q., Rovani, M.T., Santos, J.T., Mellagi, A.P.G., Bortolozzo, F.P.,  
414 Gasperin, B.G., Gonçalves, P.B.D., 2017. Prepartum progestagen supplementation in  
415 swine: a strategy to facilitate piglet care and prevent early parturition. *Ciência Rural* 47.  
416 <http://dx.doi.org/10.1590/0103-8478cr20170380>

417

- 418 Jodłowska-Jędrych, B., Jędrych, M., Matysiak, W., 2010. High doses of  
419 medroxyprogesterone as the cause of disappearance of adherence of the zona pellucida to  
420 an oocyte. *Protoplasma* 246, 101-107. <http://dx.doi.org/10.1007/s00709-010-0192-y>  
421
- 422 Kelly, C., Kopf, J., Zimmerman, D., 1988. Characterization of antral follicle populations  
423 during the estrous cycle in pigs selected for ovulation rate. *Journal of Animal Science* 66,  
424 1230-1235. <https://doi.org/10.2527/jas1988.6651230x>  
425
- 426 Kirkwood, R.N., De Rensis, F., 2016. Control of estrus in gilts and primiparous sows.  
427 *The Thai Journal of Veterinary Medicine* 46, 1.  
428
- 429 Knox, R., Webel, S., Swanson, M., Johnston, M., Kraeling, R., 2017. Effects of estrus  
430 synchronization using Matrix® followed by treatment with the GnRH agonist triptorelin  
431 to control ovulation in mature gilts. *Animal Reproduction Science* 185, 66-74.  
432 <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2017.08.003>  
433
- 434 Knox, R.V., Wilson, W.D., 2007. Induction of estrus and control of the estrous cycle in  
435 swine in KNOX, R.V., WILSON, W.D. *Current Therapy in Large Animal*  
436 *Theriogenology (Second Edition)*, Elsevier, pp. 757-764.  
437
- 438 Krealing, R.R., Rampacek, G.B., 1977. Synchronization of estrus and ovulation in gilts  
439 with estradiol and prostaglandin F<sub>2α</sub>. *Theriogenology* 8, 103-110.  
440 [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(77\)90227-8](https://doi.org/10.1016/0093-691X(77)90227-8)  
441

442 Martinat-Botté, F., Bariteau, F., Forgerit, Y., Macar, C., Moreau, A., Terqui, M., Signoret,  
443 J., 1990. Control of oestrus in gilts II. Synchronization of oestrus with a progestagen,  
444 altrenogest (Regumate): Effect on fertility and litter size. *Animal Reproduction Science*  
445 22, 227-233. [https://doi.org/10.1016/0378-4320\(90\)90063-L](https://doi.org/10.1016/0378-4320(90)90063-L)

446

447 Martinat-Botté, F., Bariteau, F., Forgerit, Y., Macar, C., Poirier, P., Terqui, M., 1995.  
448 Synchronization of oestrus in gilts with altrenogest: effects on ovulation rate and foetal  
449 survival. *Animal Reproduction Science* 39, 267-274. [https://doi.org/10.1016/0378-](https://doi.org/10.1016/0378-4320(95)01396-H)  
450 [4320\(95\)01396-H](https://doi.org/10.1016/0378-4320(95)01396-H)

451

452 Martinat-Botté, F., Venturi, E., Guillouet, P., Driancourt, M., Terqui, M., 2010. Induction  
453 and synchronization of ovulations of nulliparous and multiparous sows with an injection  
454 of gonadotropin-releasing hormone agonist (Receptal). *Theriogenology* 73, 332-342.  
455 <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2009.09.017>

456

457 Martinez-Ros, P., Astiz, S., Garcia-Rosello, E., Rios-Abellan, A., Gonzalez-Bulnes, A.,  
458 2018. Effects of short-term intravaginal progestagens on the onset and features of estrus,  
459 preovulatory LH surge and ovulation in sheep. *Animal Reproduction Science* 197, 317-  
460 323. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2018.08.046>

461

462 Maxson, W., Haney, A., Schomberg, D., 1985. Steroidogenesis in porcine atretic  
463 follicles: loss of aromatase activity in isolated granulosa and theca. *Biology of*  
464 *Reproduction* 33, 495-501. <https://doi.org/10.1095/biolreprod33.2.495>

465

466 Melo, L., Monteiro Jr, P., Oliveira, L., Guardieiro, M., Drum, J., Wiltbank, M., Sartori,  
467 R., 2018. Circulating progesterone concentrations in nonlactating Holstein cows during  
468 reuse of intravaginal progesterone implants sanitized by autoclave or chemical  
469 disinfection. *Journal of Dairy Science* 101, 3537-3544. [https://doi.org/10.3168/jds.2017-](https://doi.org/10.3168/jds.2017-13569)  
470 13569

471

472 Motlomelo, K., Greyling, J., Schwalbach, L., 2002. Synchronisation of oestrus in goats:  
473 the use of different progestagen treatments. *Small Ruminant Research* 45, 45-49.  
474 [https://doi.org/10.1016/S0921-4488\(02\)00113-X](https://doi.org/10.1016/S0921-4488(02)00113-X)

475

476 Peacock, A., Hughes, P., Johnston, N., Jellie, H., Jochle, W. Synchronization of oestrus  
477 in postpubertal gilts using controlled internal drug release (CIDR) devices. *Proceedings*  
478 *of the 12<sup>th</sup> International Pig Veterinary Society Congress, The Hague, The Netherlands.*  
479 1992, p 484.

480

481 Ramos, A.F., Silva, B.D.M., 2018. Hormonal protocols in small ruminants. *Embrapa*  
482 *Recursos Genéticos e Biotecnologia-Capítulo em livro científico.*

483

484 Rasbech, N., 1969. A review of the causes of reproductive failure in swine. *British*  
485 *Veterinary Journal* 125, 599-616. [https://doi.org/10.1016/S0007-1935\(17\)48607-6](https://doi.org/10.1016/S0007-1935(17)48607-6)

486

487 Rathbone, M.J., Macmillan, K.L., Bunt, C.R., Burggraaf, S., 1997. Conceptual and  
488 commercially available intravaginal veterinary drug delivery systems. *Advanced Drug*  
489 *Delivery Reviews* 28, 363-392. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(97\)00089-6](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(97)00089-6)

490

- 491 Simonetti, L., Blanco, M., Gardón, J.C., 2000. Estrus synchronization in ewes treated  
492 with sponges impregnated with different doses of medroxyprogesterone acetate. *Small*  
493 *Ruminant Research* 38, 243-247. [https://doi.org/10.1016/S0921-4488\(00\)00160-7](https://doi.org/10.1016/S0921-4488(00)00160-7)  
494
- 495 Simonetti, L., Gardón, J.C., Ramos, G., 1999. Residual levels on medroxyprogesterone  
496 acetate (MAP) impregnated sponges after estrus synchronization treatment in cyclic  
497 ewes. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science* 36, 00-00.  
498 <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-95961999000500002>  
499
- 500 Stevenson, J., Britt, J., 2017. A 100-year review: Practical female reproductive  
501 management. *Journal of Dairy Science* 100, 10292-10313.  
502 <https://doi.org/10.3168/jds.2017-12959>  
503
- 504 Stevenson, J.S., Davis, D.L., 1982. Estrous synchronization and fertility in gilts after 14-  
505 or 18-day feeding of altrenogest beginning at estrus or diestrus. *Journal of Animal Science*  
506 55, 119-123. <https://doi.org/10.2527/jas1982.551119x>  
507
- 508 Wang, Z., Liu, B.S., Wang, X.Y., Wei, Q.H., Tian, H., Wang, L.Q., 2018. Effects of  
509 altrenogest on reproductive performance of gilts and sows: a meta-analysis. *Animal*  
510 *Reproduction Science*. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2018.08.035>

**Table 1.** Reproductive parameters of gilts subjected to 14d-treatment with progestogen, by oral route (altrenogest; ALT) or by intravaginal route through a device containing medroxyprogesterone acetate (IVD), starting on day 5 or 10 of estrous cycle.

Variable		Day of treatment onset <sup>1</sup>		P-value	Total
		5	10		
Interval hormone withdrawal to estrus*, days	Control	-	-	-	-
	ALT	5.0±0.3	4.8±0.3	0.571	4.9 <sup>a</sup> ±0.2
	IVD	4.2±0.3	3.4±0.3	0.132	3.8 <sup>b</sup> ±0.2
	LSmeans±SE	P-value		0.182	<0.001
<sup>2</sup> Estrus expression, % (n/n)	Control	100 <sup>a</sup> (21/21)	85.7 (18/21)	0.232	92.9 <sup>a</sup> (39/42)
	ALT	100 <sup>a</sup> (21/21)	100 (21/21)	1.000	100 <sup>a</sup> (42/42)
	IVD	66.7 <sup>b</sup> (14/21)	76.2 (16/21)	0.783	71.4 <sup>b</sup> (30/42)
	P-value	<0.001	0.082		<0.001
Persistent follicles, % (n/n)	Control	14.3 (3/21)	0.0 <sup>a</sup> (0/18)	0.235	7.7 (3/39)
	ALT	14.3 (3/21)	33.3 <sup>b</sup> (7/21)	0.277	23.8 (10/42)
	IVD	14.3 <sup>A</sup> (2/14)	62.5 <sup>bB</sup> (10/16)	0.011	40.0 (12/30)
	P-value	1.000	<0.001		0.060
Adjusted farrowing rate, % (n/n)	Control	95.2 (20/21)	100 <sup>a</sup> (18/18)	1.000	97.4 <sup>a</sup> (38/39)
	ALT	90.5 (19/21)	70.0 <sup>b</sup> (14/20)	0.130	80.5 <sup>b</sup> (33/41)
	IVD	78.6 (11/14)	50.0 <sup>b</sup> (8/16)	0.105	63.3 <sup>b</sup> (19/30)
	P-value	0.316	0.001		<0.001
Total number of piglets born**, LSMeans±SE	Control	13.5±0.7	13.6±0.7	0.853	13.6±0.5
	ALT	12.6±0.7	12.9±0.8	0.853	12.8±0.5
	IVD	12.0±0.9	11.7±1.1	0.890	11.9±0.7
	P-value	0.462		0.289	0.153

<sup>1</sup>Estrous cycle day that treatment started.

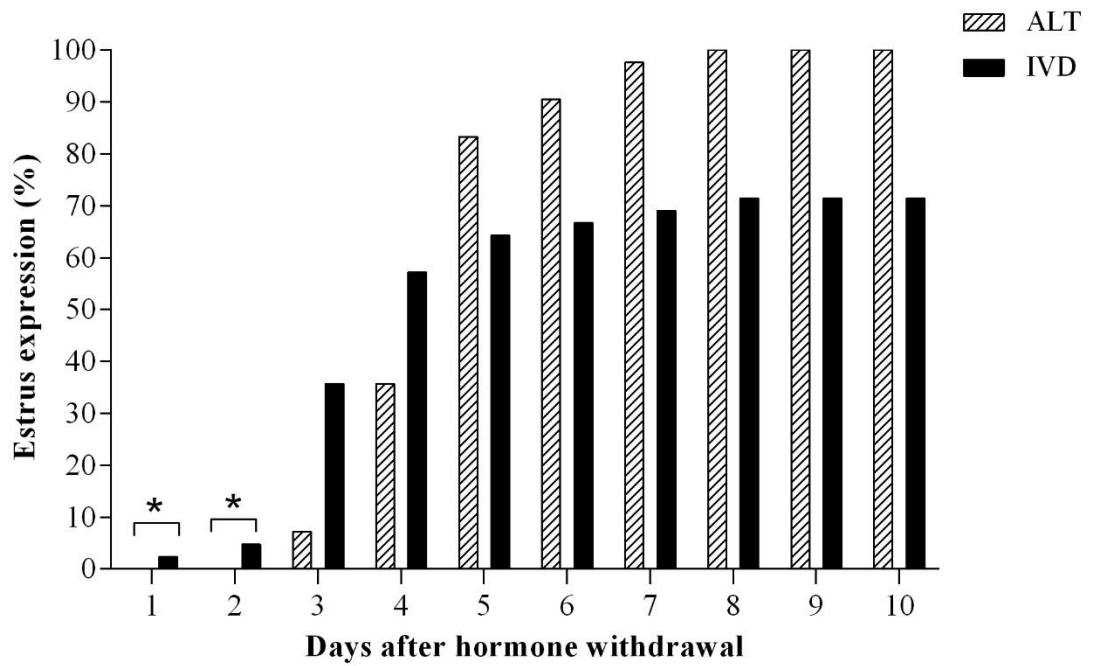
<sup>2</sup>Until 10 days after hormone withdrawal for progestogens groups and until the 34<sup>th</sup> day of estrous cycle for Control groups.

\*There was no interaction of treatment and day of treatment onset ( $P = 0.314$ ).

\*\*There was no interaction of treatment and day of treatment onset ( $P = 0.947$ ).

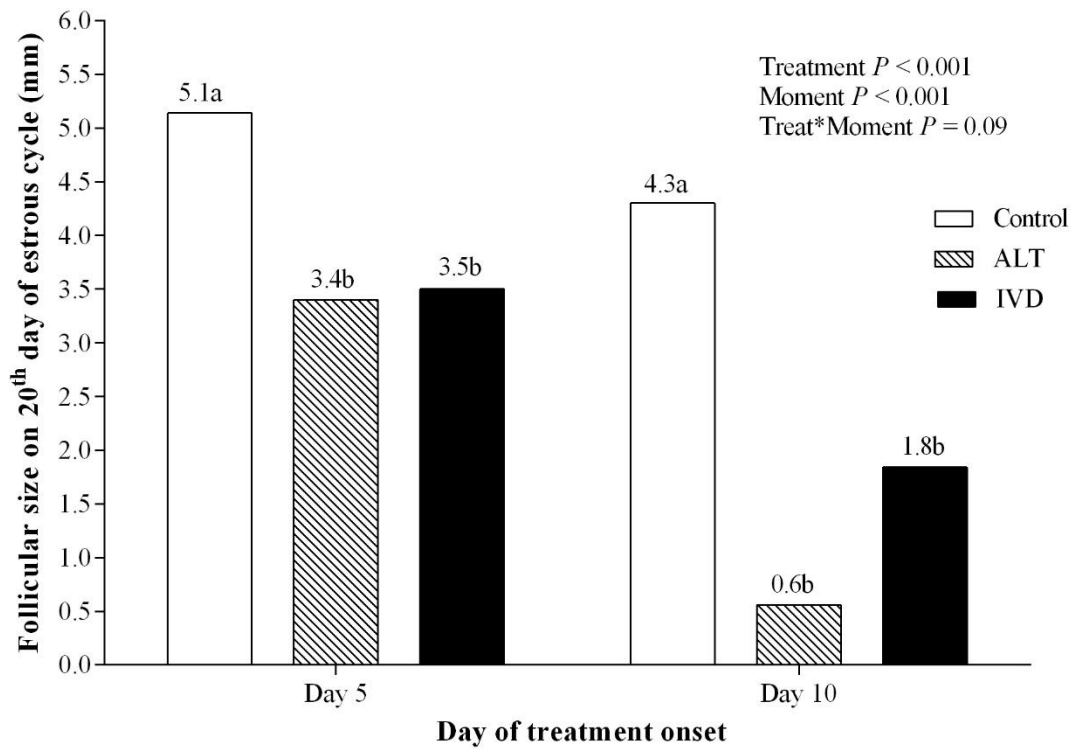
Different lower-case letters indicate significant difference among treatments within the day of treatment onset and different upper-case letters indicate significant difference between day of treatment onset within the treatments ( $P < 0.05$ ).





**Fig 1.** Cumulative estrus expression of gilts subjected to a 14d-treatment with progestogen by oral route (altrenogest; ALT) or by intravaginal route through a device containing medroxyprogesterone acetate (IVD).

\*Except for the days 1 and 2 after hormone withdrawal, treatments were different in the other moments ( $P < 0.05$ ).



**Fig 2.** Follicular diameter (mm) on day 20 of estrous cycle of gilts subjected to 14d-treatment with progestogen by oral route (altrenogest; ALT) or by intravaginal route through a device containing medroxyprogesterone acetate (IVD).

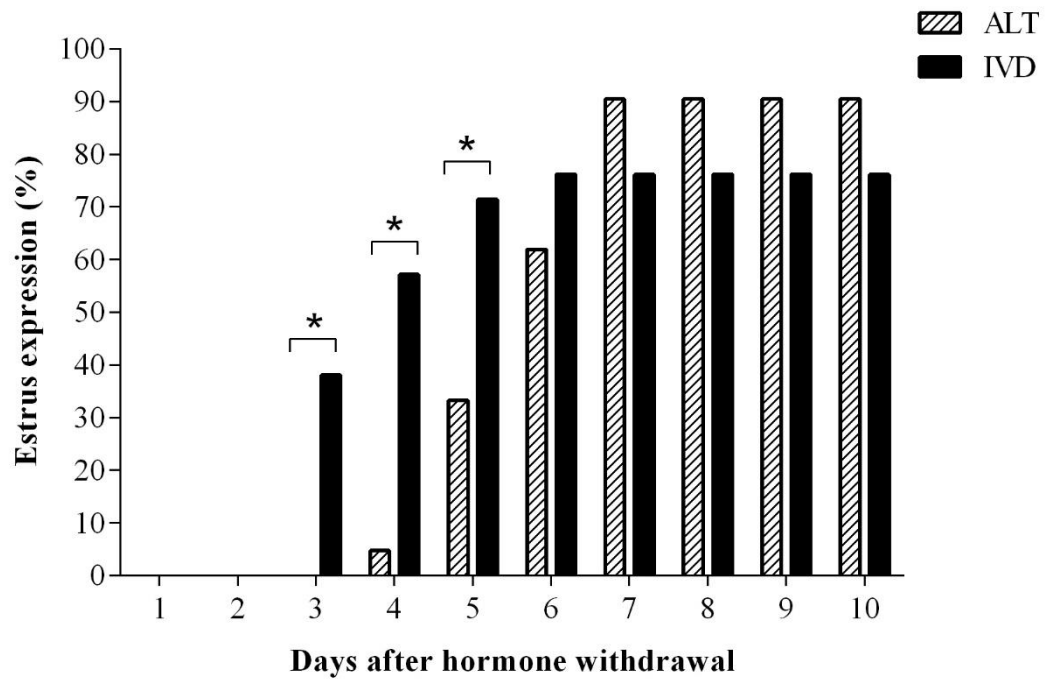
The first day of first estrus was considered as day 0 and hormonal protocols started on day 5 or 10 of estrous cycle (treatment onset). Lower-case letters indicate difference among treatments within the day of treatment onset ( $P < 0.05$ ).

**Table 2.** Reproductive parameters of gilts subjected to 14d-treatment with progestogen by oral route (altrenogest; ALT) or by intravaginal route through a device containing medroxyprogesterone acetate (IVD) replaced by a new IVD on the 7<sup>th</sup> day of treatment.

Variable	Control	ALT	IVD	<i>P</i> value
Interval between hormone withdrawal and estrus, days LSMeans±SE	-	5.9±0.3 <sup>a</sup>	3.8±0.3 <sup>b</sup>	<0.001
*Estrus expression, % (n/n)	90.5 (19/21)	90.5 (19/21)	76.2 (16/21)	0.477
Persistent follicles, % (n/n)	10.5 <sup>a</sup> (2/19)	5.3 <sup>a</sup> (1/19)	50.0 <sup>b</sup> (8/16)	0.002
Adjusted farrowing rate, % (n/n)	94.7 <sup>a</sup> (18/19)	88.2 <sup>ab</sup> (15/17)	56.3 <sup>b</sup> (9/16)	0.015
Total number of piglets born, LSMeans±SE	13.1±0.7	14.5±0.8	12.2±0.8	0.076

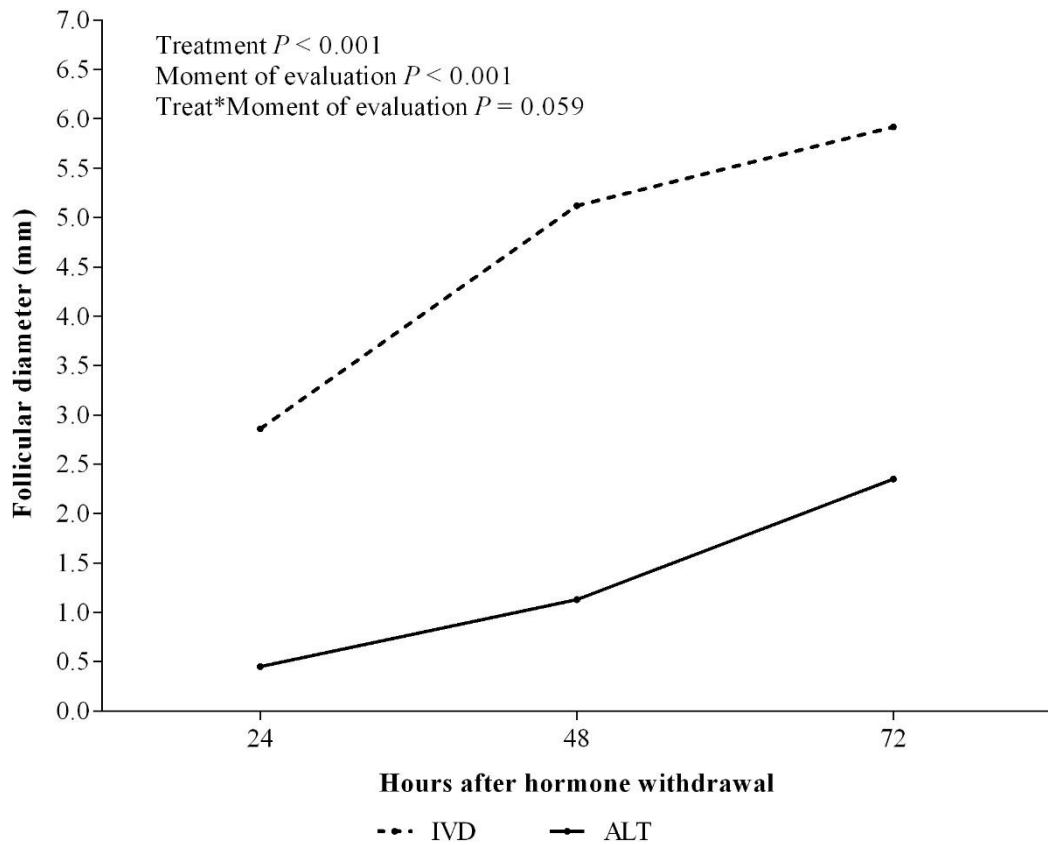
\*Until 10 days after hormone withdrawal for progestogens groups and until the 34<sup>th</sup> day of estrous cycle for Control group.

Different letters indicate significant difference among treatments ( $P < 0.05$ ).



**Fig 3.** Cumulative frequency of estrus expression in gilts subjected to 14d-treatment which started on the 10<sup>th</sup> day of estrous cycle with progestogen by oral route (altrenogest; ALT) or by intravaginal route (intravaginal device containing medroxyprogesterone acetate; IVD).

\*Difference between treatments was significant for the days 3, 4 and 5 after hormone withdrawal ( $P < 0.05$ ).



**Fig 4.** Follicular diameter by 72 h after 14d-treatment which started on the 10<sup>th</sup> day of estrous cycle with progestogen by oral route (altrenogest; ALT) or progestogen by intravaginal route (intravaginal device containing medroxyprogesterone acetate; IVD). Significant difference between groups was observed in all evaluation moments ( $P < 0.05$ ).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O controle do ciclo estral de leitoas é uma ação complexa, porém de fundamental importância tanto para organização de grupos de cobertura como para a aplicação de técnicas como a IATF. Desde a década de 50, estudos vêm avaliando diversos protocolos hormonais para aprimorar os índices de sincronização do ciclo estral de leitoas a partir da supressão da fase folicular, permitindo a retomada do crescimento folicular após a suspensão do tratamento. Diversos compostos já foram abordados, como o metalibur, estrógenos e  $PGF_{2\alpha}$ , porém, os protocolos com progestágenos foram os mais promissores para a sincronização do ciclo estral em suínos.

Dentre os progestágenos utilizados, o altrenogest (aliltrembolona) é o único hormônio disponível comercialmente na suinocultura. Apesar de sua eficiência na sincronização do ciclo estral de leitoas, o protocolo requer uma criteriosa avaliação do seu custo benefício devido à sua aplicação pouco prática, trabalhosa e de alto custo. Nesse cenário, o uso de DIV com progestágeno, já amplamente utilizado em bovinos e ovinos, surge como uma alternativa menos laboriosa e onerosa para realizar o controle do ciclo estral.

A comparação realizada nesse estudo permitiu verificar que o DIV com MAP é eficaz em impedir a entrada em estro de leitoas durante o tratamento. Contudo, os resultados de expressão de estro e desempenho reprodutivo a partir do uso do DIV com MAP ainda não são plenamente satisfatórios, principalmente quando o ciclo estral é prolongado. Considerando que esses resultados provavelmente estão relacionados à ação do progestágeno sobre o desenvolvimento folicular e ao modo com que é liberado pelo dispositivo, é necessário realizar mais estudos para abordar a farmacodinâmica do MAP em suínos e aprimorar o sistema de liberação.

## REFERÊNCIAS

ALONSO, R. T. P. Uso del altrenogest en la sincronización de hembras nulíparas. **Avances en tecnología porcina**, v. 10, n. 96, p. 61-66, 2013.

AMARAL FILHA, W.; DE FRIES, H.; BERNARDI, M.; MACHADO, T.; SCHENKEL, A.; WENTZ, I.; BORTOLOZZO, F. Reflexo da taxa de crescimento até o início do estímulo com o macho sobre o surgimento da puberdade em leitoas. *In*: II CONGRESSO LATINO AMERICANO DE SUINOCULTURA, Foz do Iguaçu-PR. **Resumos**. 2006a, p.931-934.

AMARAL FILHA, W.; WENTZ, I.; BORTOLOZZO, F. Organização dos grupos de leitoas com ciclo estral sincronizado *In*: AMARAL FILHA, W.; WENTZ, I.; BORTOLOZZO, F. **Suinocultura em ação: a fêmea suína de reposição**. Porto Alegre: Pallotti, v.3, p.87-100, 2006b.

BAKER, L.; ULBERG, L.; GRUMMER, R.; CASIDA, L. Inhibition of heat by progesterone and its effect on subsequent fertility in gilts. **Journal of Animal Science**, v. 13, n. 3, p. 648-657, 1954.

BAKER, R.; SHAW, G.; DODDS, J. Control of estrus and litter size in gilts with aimax (ici 33,828) and pregnant mare's serum. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 50, n. 1, p. 25-29, 1970.

BARTLEWSKI, P. M.; SEATON, P.; SZPILA, P.; OLIVEIRA, M. E.; MURAWSKI, M.; SCHWARZ, T.; KRIDLI, R. T.; ZIEBA, D. A. Comparison of the effects of pretreatment with Veramix sponge (medroxyprogesterone acetate) or CIDR (natural progesterone) in combination with an injection of estradiol-17 $\beta$  on ovarian activity, endocrine profiles, and embryo yields in cyclic ewes superovulated in the multiple-dose Folltropin-V (porcine FSH) regimen. **Theriogenology**, v. 84, n. 7, p. 1225-1237, 2015.

BORTOLOZZO, F. P.; AFONSO, S. B.; UEMOTO, D. A.; BARIONI JR., W.; WENTZ, I. Efeito da densidade e lotação sobre os índices reprodutivos de marrãs de reposição. **ARS Veterinária**, v. 17, n. 1, p. 22-27, 2001.

BOWN, P. Advantages and disadvantages of batch farrowing. **In practice**, v. 28, n. 2, p. 94, 2006.

BRITT, J.; HUERTASVEGA, E.; ULBERG, L. Managing reproduction in dairy cattle: I. progestogens for control of estrus in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 55, n. 5, p. 598-605, 1972.

BRITT, J. H.; DAY, B. N.; WEBEL, S. K.; BRAUER, M. A. Induction of fertile estrus in prepuberal gilts by treatment with a combination of pregnant mare's serum

gonadotropin and human chorionic gonadotropin. **Journal of Animal Science**, v. 67, n. 5, p. 1148-1153, 1989.

CHRISTENSON, R.; FORD, J.; REDMER, D. Maturation of ovarian follicles in the prepubertal gilt. **Journal of Reproduction and Fertility**. Supplement, v. 33, p. 21-36, 1985.

CHRISTENSON, R. K. Swine management to increase gilt reproductive efficiency 1, 2. **Journal of Animal Science**, v. 63, n. 4, p. 1280-1287, 1986.

CLOSE, W. H.; COLE, D. J. A. Nutrition of sows and boars. Nottingham University Press Nottingham, 2000.

COMBS, W.; NELMS, G.; BOTKIN, M. Synchronization of estrus and lambing in ewes fed 6-methyl-17-acetoxypregesterone. **Journal of Animal Science**, p. 968, 1961.

CUMMINGS, J. Estrus synchronization of gilts and sows by the oral administration of methallibure (ICI compound 33828). **The Canadian Veterinary Journal**, v. 8, n. 5, p. 104, 1967.

CURTIS, S.; ROGLER, J.; MARTIN, T. Neonatal thermostability and body composition of piglets from experimentally prolonged gestations. **Journal of Animal Science**, v. 29, n. 2, p. 335-340, 1969.

DAVIS, D.; KNIGHT, J.; KILLIAN, D.; DAY, B. Control of estrus in gilts with a progestogen. **Journal of Animal Science**, v. 49, n. 6, p. 1506-1509, 1979.

DAVIS, D. L.; STEVENSON, J. S.; POLLMANN, D. S.; ALLEE, G. L. Estrous and Litter Traits in Gilts Altered by Altrenogest, Flushing and Pubertal Status. **Journal of Animal Science**, v. 64, n. 4, p. 1117-1126, 1987.

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

FILHA, W. A.; BERNARDI, M.; WENTZ, I.; BORTOLOZZO, F. Growth rate and age at boar exposure as factors influencing gilt puberty. **Livestock Science**, v. 120, n. 1-2, p. 51-57, 2009.

FIÚZA, A. T. L. **Uso de dispositivos intravaginais impregnados com acetato de medroxiprogesterona para manipular o momento do parto em suínos**. 2018. 61 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018.



FOXCROFT, G.; PATTERSON, J.; BELTRANENA, E. Improving the efficiency of replacement gilt management. *In: CONGRESSO LATINO AMERICANO DE SUINOCULTURA*. Foz do Iguaçu, Brasil. **Anais**. 2004. p.23-34.

FRELING, G. F.; GASPERIN, B. G.; FERREIRA, R.; CESARO, M. P.; OLIVEIRA, J. F.; BORDIGNON, V.; GONÇALVES, P. B. D. Delaying farrowing using intravaginal devices impregnated with progestagen does not affect the proportion of piglets born alive. **Ciência Rural**, v. 43, n. 7, p. 1258-1264, 2013.

GASPERIN, B. G.; FRELING, G. F.; FERREIRA, R.; OLIVEIRA, J. F. C. D.; BORDIGNON, V.; GONÇALVES, P. B. D. Intravaginal progestagen for estrus and parturition control in sows. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 46, n. 8, p. 961-964, 2011.

GEE, E. K.; DELUCA, C.; STYLSKI, J. L.; MCCUE, P. M. Efficacy of medroxyprogesterone acetate in suppression of estrus in cycling mares. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 29, n. 3, p. 140-145, 2009.

GERRITS, R.; JOHNSON, L. The effect of an orally administered non-steroid on estrus, ovulation and fertility in gilts. **Proceedings of 5<sup>th</sup> International Congress of Animal Reproduction and Artificial Insemination**, v. 3, p. 455, 1964.

GUTHRIE, H. Estrous synchronization and fertility in gilts treated with estradiol-benzoate and prostaglandin F<sub>2α</sub>. **Theriogenology**, v. 4, n. 2-3, p. 69-75, 1975.

GUTHRIE, H. D.; COOPER, B. S. Follicular atresia, follicular fluid hormones, and circulating hormones during the midluteal phase of the estrous cycle in pigs. **Biology of Reproduction**, v. 55, n. 3, p. 543-547, 1996.

GUTHRIE, H.; POLGE, C. Luteal function and oestrus in gilts treated with a synthetic analogue of prostaglandin F-2 $\alpha$  (ICI 79,939) at various times during the oestrous cycle. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 48, n. 2, p. 423-425, 1976.

HEMSWORTH, P.; BARNETT, J.; HANSEN, C.; WINFIELD, C. Effects of social environment on welfare status and sexual behaviour of female pigs II. Effects of space allowance. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 16, n. 3, p. 259-267, 1986.

HOLTZ, W.; SCHMIDT-BAULAIN, R.; WELP, C.; WALLENHORST, C. K. Effect of insemination of estrus-induced prepuberal gilts on ensuing reproductive performance and body weight. **Animal Reproduction Science**, v. 57, n. 3-4, p. 177-183, 1999.

HUGHES, P.; PEARCE, G.; PATERSON, A. Mechanisms mediating the stimulatory effects of the boar on gilt reproduction. **Journal of Reproduction and Fertility**, n. Supplement No. 40, p. 323-341, 1990.

KEMP, B.; SOEDE, N.; HAZELEGER, W. Control of ovulation. In: KEMP, B.; SOEDE, N.; HAZELEGER, W. **Progress in Pig Science**, 1998. p.285-302.

KING, G. Deformities in piglets following administration of methallibure during specific stages of gestation. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 20, n. 3, p. 551-553, 1969.

KIRKWOOD, R. N. Pharmacological intervention in swine reproduction. **Swine Health and Production**, v. 7, p. 29-36, 1999.

KIRKWOOD, R. N.; DE RENSIS, F. Control of estrus in gilts and primiparous sows. **The Thai Journal of Veterinary Medicine**, v. 46, n. 1, p. 1, 2016.

KNOX, R.; TUDOR, K.; RODRIGUEZ-ZAS, S.; ROBB, J. Effect of subcutaneous vs intramuscular administration of PG 600 on estrual and ovulatory responses of prepubertal gilts. **Journal of Animal Science**, v. 78, n. 7, p. 1732-1737, 2000.

KNOX, R.; WEBEL, S.; SWANSON, M.; JOHNSTON, M.; KRAELING, R. Effects of estrus synchronization using Matrix<sup>®</sup> followed by treatment with the GnRH agonist triptorelin to control ovulation in mature gilts. **Animal Reproduction Science**, v. 185, p. 66-74, 2017.

KNOX, R. V. Impact of swine reproductive technologies on pig and global food production. In: KNOX, R. V. **Current and Future Reproductive Technologies and World Food Production**: Springer, 2014. p.131-160.

KNOX, R. V.; WILSON, W. D. Induction of estrus and control of the estrous cycle in swine. In: KNOX, R. V.; WILSON, W. D. **Current Therapy in Large Animal Theriogenology (Second Edition)**: Elsevier, 2007. p.757-764.

KRAELING, R. R.; DZIUK, P. J.; PURSEL, V. G.; RAMPACEK, G. B.; WEBEL, S. K. Synchronization of estrus in swine with allyl trenbolone (RU-2267). **Journal of Animal Science**, v. 52, n. 4, p. 831-835, 1981.

KRAELING, R. R.; WEBEL, S. K. Current strategies for reproductive management of gilts and sows in North America. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 6, n. 1, p. 3, 2015.

KREALING, R. R.; RAMPACEK, G. B. Synchronization of estrus and ovulation in gilts with estradiol and prostaglandin F<sub>2α</sub>. **Theriogenology**, v. 8, n. 2-3, p. 103-110, 1977.

KUMMER, R.; BERNARDI, M. L.; WENTZ, I.; BORTOLOZZO, F. P. Reproductive performance of high growth rate gilts inseminated at an early age. **Animal Reproduction science**, v. 96, n. 1-2, p. 47-53, 2006.

MAGNABOSCO, D.; CUNHA, E.; BERNARDI, M.; WENTZ, I.; BORTOLOZZO, F. Effects of age and growth rate at onset of boar exposure on oestrus manifestation and first farrowing performance of Landrace× large white gilts. **Livestock Science**, v. 169, p. 180-184, 2014.

MARTINAT-BOTTÉ, F.; BARITEAU, F.; FORGERIT, Y.; MACAR, C.; MOREAU, A.; TERQUI, M.; SIGNORET, J. Control of oestrus in gilts II. Synchronization of oestrus with a progestagen, altrenogest (Regumate): Effect on fertility and litter size. **Animal Reproduction Science**, v. 22, n. 3, p. 227-233, 1990.

MARTINAT-BOTTÉ, F.; BARITEAU, F.; FORGERIT, Y.; MACAR, C.; POIRIER, P.; TERQUI, M. Synchronization of oestrus in gilts with altrenogest: effects on ovulation rate and foetal survival. **Animal Reproduction Science**, v. 39, n. 4, p. 267-274, 1995.

MARTINAT-BOTTÉ, F.; VENTURI, E.; GUILLOUET, P.; DRIANCOURT, M.; TERQUI, M. Induction and synchronization of ovulations of nulliparous and multiparous sows with an injection of gonadotropin-releasing hormone agonist (Receptal). **Theriogenology**, v. 73, n. 3, p. 332-342, 2010.

MARTINEZ-ROS, P.; ASTIZ, S.; GARCIA-ROSELLO, E.; RIOS-ABELLAN, A.; GONZALEZ-BULNES, A. Effects of short-term intravaginal progestagens on the onset and features of estrus, preovulatory LH surge and ovulation in sheep. **Animal reproduction science**, v. 197, p. 317-323, 2018.

MELO, L.; MONTEIRO JR, P.; OLIVEIRA, L.; GUARDIEIRO, M.; DRUM, J.; WILTBANK, M.; SARTORI, R. Circulating progesterone concentrations in nonlactating Holstein cows during reuse of intravaginal progesterone implants sanitized by autoclave or chemical disinfection. **Journal of Dairy Science**, v. 101, n. 4, p. 3537-3544, 2018.

MOTLOMELO, K.; GREYLING, J.; SCHWALBACH, L. Synchronisation of oestrus in goats: the use of different progestagen treatments. **Small Ruminant Research**, v. 45, n. 1, p. 45-49, 2002.

O'REILLY, P.; MC CORMACK, R.; O'MAHONY, K.; MURPHY, C. Estrus synchronisation and fertility in gilts using a synthetic progestagen (Allyl Trenbolone) and inseminated with fresh stored or frozen semen. **Theriogenology**, v. 12, n. 3, p. 131-137, 1979.

PAGET, G.; WALPOLE, A.; RICHARDSON, D. Non-steroid inhibitors of pituitary gonadotrophic function. **Nature**, v. 192, n. 4808, p. 1191, 1961.

PATERSON, A. controlled induction of puberty. **Proceedings-Easter School in Agricultural Science, University of Nottingham**, 1982.

PAUL, C.; SKEGG, D. C.; WILLIAMS, S. Depot medroxyprogesterone acetate: patterns of use and reasons for discontinuation. **Contraception**, v. 56, n. 4, p. 209-214, 1997.

PEACOCK, A.; HUGHES, P.; JOHNSTON, N.; JELLIE, H.; JOCHLE, W. Synchronization of oestrus in postpubertal gilts using controlled internal drug release (CIDR) devices. *In: 12<sup>th</sup> INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS*, The Hague, The Netherlands. **Resumos**. 1992, p. 484.

POLGE, C. Synchronization of oestrus in pigs by oral administration of ICI compound 33828. **Proceedings of 5<sup>th</sup> International Cong. Anirn. Reprod.(Trento)**, v. 2, p. 388, 1964.

POND, W.; HANSEL, W.; DUNN, J.; BRATTON, R.; FOOTE, R. Estrous cycle synchronization and fertility of gilts fed progestational and estrogenic compounds. **Journal of Animal Science**, v. 24, n. 2, p. 536-540, 1965.

PRUNIER, A.; MARTIN, C.; MOUNIER, A.; BONNEAU, M. Metabolic and endocrine changes associated with undernutrition in the peripubertal gilt. **Journal of Animal Science**, v. 71, n. 7, p. 1887-1894, 1993.

PURSEL, V.; ELLIOTT, D.; NEWMAN, C.; STAIGMILLER, R. Synchronization of estrus in gilts with allyl trenbolone: Fecundity after natural service and insemination with frozen semen. **Journal of Animal Science**, v. 52, n. 1, p. 130-133, 1981.

PURSLEY, J. R.; BELLO, N. M. Ovulation synchronization strategies in dairy cattle using PGF<sub>2</sub> $\alpha$  and GnRH. *In: PURSLEY, J. R.; BELLO, N. M. Current Therapy in Large Animal Theriogenology* (Second Edition): Elsevier, 2007. p. 286-293.

RAMIREZ, D. V.; MCCANN, S. Comparison of the regulation of luteinizing hormone (LH) secretion in immature and adult rats. **Endocrinology**, v. 72, n. 3, p. 452-464, 1963.

RATHBONE, M. J.; MACMILLAN, K. L.; BUNT, C. R.; BURGGRAAF, S. Conceptual and commercially available intravaginal veterinary drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 28, n. 3, p. 363-392, 1997.

REDMER, D.; DAY, B. Estrus and ovulation in gilts fed a synthetic progestogen. **Theriogenology**, v. 16, n. 2, p. 195-199, 1981.

SHUKURI, G. Manejo de fêmeas de reposição 2013. Disponível em: < [www.db.agr.br/views/downloads.php](http://www.db.agr.br/views/downloads.php) >. Acesso em: 05/01/2019.

SOEDE, N.; LANGENDIJK, P.; KEMP, B. Reproductive cycles in pigs. **Animal Reproduction Science**, v. 124, n. 3-4, p. 251-258, 2011.

STEVENSON, J. S.; DAVIS, D. L. Estrous synchronization and fertility in gilts after 14- or 18-day feeding of altrenogest beginning at estrus or diestrus. **Journal of Animal Science**, v. 55, n. 1, p. 119-123, 1982.

ULBERG, L.; GRUMMER, R.; CASIDA, L. The effects of progesterone upon ovarian function in gilts. **Journal of Animal Science**, v. 10, n. 3, p. 665-671, 1951.

VARLEY, M. The regulation of oestrous cycles in groups of post-pubertal female pigs using allyl-trenbolone. **Animal Science**, v. 36, n. 2, p. 211-215, 1983.

WENTZ, I.; ARGENTI, L.; FONTANA, D.; LESSKIU, P. E.; BORTOLOZZO, F. P. O que há de novo no manejo de leitoas. *In*: VI SINSUI-SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE SUINOCULTURA PRODUÇÃO, REPRODUÇÃO E SANIDADE SUÍNA, Porto Alegre, Brasil. **Anais**. 2011, p. 101.

WENTZ, I.; BORTOLOZZO, F. Como preparar uma marrã para uma boa vida reprodutiva. *In*: IV SEMINÁRIO INTERNACIONAL DE SUINOCULTURA, São Paulo - SP. **Anais**. 1999, p. 57-69.

WENTZ, I.; GAVA, D.; BORTOLOZZO, F. Hormonioterapia como ferramenta no manejo reprodutivo dos suínos. *In*: XIII CONGRESSO BRASILEIRO DE VETERINÁRIOS ESPECIALISTAS EM SUÍNOS, Florianópolis, Brasil. **Anais**. 2007, p.139-154.

WHITELY, J.; HARTMANN, P.; WILLCOX, D.; BRYANT-GREENWOOD, G.; GREENWOOD, F. Initiation of parturition and lactation in the sow: effects of delaying parturition with medroxyprogesterone acetate. **Journal of Endocrinology**, v. 124, n. 3, p. 475-484, 1990.

YOUNG, M.; AHERNE, F. Gilt development: a review of the literature. **Proceedings of the American Association Swine Veterinarians**, Seminar, 2005. p.1-10.