

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Escola de Veterinária
Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal

**SUPLEMENTAÇÃO DE ALTRENOGEST AO FINAL DA LACTAÇÃO EM PORCAS
PRIMÍPARAS E SEUS EFEITOS SOBRE O DESEMPENHO REPRODUTIVO
SUBSEQUENTE**

DAYANNE KELLY OLIVEIRA PIRES

Belo Horizonte
Escola de Veterinária - UFMG
2023

Dayanne Kelly Oliveira Pires

**SUPLEMENTAÇÃO DE ALTRENOGEST AO FINAL DA LACTAÇÃO EM PORCAS
PRIMÍPARAS E SEUS EFEITOS SOBRE O DESEMPENHO REPRODUTIVO
SUBSEQUENTE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção de grau de Mestre em Ciência Animal.

Área: Reprodução Animal

Orientadora: Fernanda Radicchi Campos
Lobato de Almeida

Coorientadora: Soraia Viana Ferreira

Belo Horizonte
Escola de Veterinária - UFMG
2023

P667s Pires, Dayanne Kelly Oliveira, 1991 -
Suplementação de Altrenogest ao final da lactação em porcas primíparas e seus efeitos sobre o desempenho reprodutivo subsequente/ Dayanne Kelly Oliveira Pires. – 2023.
42f: il

Orientadora: Fernanda Radicchi Campos Lobato de Almeida
Coorientadora: Soraia Viana Ferreira
Dissertação (Mestrado) apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária da UFMG, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.
Bibliografias: f. 37 a 41.

1- Porca – Reprodução - Teses – 2. Suíno – Teses – 3. Veterinária – Teses
I. Almeida, Fernanda Radicchi Campos Lobato de – II. Ferreira, Sorais Viana -
III. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária – IV. Título.

CDD – 636.089

Bibliotecária responsável Cristiane Patrícia Gomes CRB 2569
Biblioteca da Escola de Veterinária, UFMG.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

FOLHA DE APROVAÇÃO

DAYANNE KELLY OLIVEIRA PIRES

Dissertação submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL, como requisito para obtenção do grau de MESTRE em CIÊNCIA ANIMAL, área de concentração Reprodução Animal.

Aprovado(a) em 05 de maio de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Dr.(a). Fernanda Radicchi Campos Lobato de Almeida- Orientadora

Dr.(a). Soraia Viana Ferreira - Coorientadora

Dr.(a). Álan Maia Borges

Dr.(a). Ana Luisa Neves Alvarenga Dias

Dr.(a). Fernando Pandoifo Bortolozzo



Documento assinado eletronicamente por Fernanda Radicchi Campos Lobato de Almeida, Professora do Magistério Superior, em 21/05/2023, às 22:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Alan Maia Borges, Professor do Magistério Superior, em 22/05/2023, às 09:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Ana Luisa Neves Alvarenga Dias, Usuária Externa, em 22/05/2023, às 13:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Soraia Viana Ferreira, Usuária Externa, em 23/05/2023, às 09:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Fernando Pandoifo Bortolozzo, Usuário Externo, em 13/07/2023, às 15:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 2269756 e o código CRC AC7F75F7.

AGRADECIMENTOS

À Deus por ser fonte inesgotável de esperança em minha vida, por me permitir, cursar e concluir este curso, por renovar a minha fé a cada dia e, prover forças para prosseguir na realização dos meus sonhos.

Aos meus pais por serem meu porto seguro, por apoiarem todos os meus sonhos, por estarem sempre dispostos e felizes ao me receber. Por serem meu exemplo de vida, minha inspiração de força, amor e coragem.

À toda minha família e amigos por tornarem esta jornada mais leve. Especialmente a Tia Soraia por todo apoio aos meus estudos e meu irmão David por todo cuidado, caronas e conversas até a UFMG.

À minha Madrinha Dora por estar presente a cada passo da minha vida, por todos os cuidados, amor e carinho.

À Universidade Federal de Minas Gerais e ao Departamento Pós Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária pela oportunidade de cursar o Mestrado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de mestrado.

À DB pelo financiamento do projeto de pesquisa e investimento científico ofertado durante sua condução. Em especial a granja Santa Maria pela acolhida afetuosa.

À Prof. Dra. Fernanda Radicchi Campos Lobato de Almeida, orientadora e Musa inspiração. Por acreditar e investir em mim. Agradeço pelo enorme carinho, pela acolhida no LABER, por todo incentivo, por cada puxão de orelha e pela dedicação com este projeto. Obrigada por me estimular diariamente a ser uma pessoa e profissional melhor.

À Dra. Soraia Viana pelos ensinamentos, oportunidades e incentivos ao longo dessa jornada. Agradeço todo o seu carinho e paciência que foram essenciais nessa jornada. Palavras não seriam suficientes para expressar a minha gratidão.

Ao Multilab EV-UFMG e a Professora Fabiola de Oliveira Paes Leme pelo auxílio nas análises de bioquímica sanguínea.

As pessoas incríveis que a DB me presenteou durante a condução do estudo, Dilza, Dário, Edna, Gui, Lucia, Aparecida, Dona Íris, Jussara, Helen, Mauri e Cida. Serei sempre grata por tanto acolhimento e por tornarem meus dias mais agradáveis.

À Anaíse Resende, Guilherme Chaves e Matheus Ferreira serei eternamente grata pelo apoio e incentivo à minha formação profissional e pessoal.

Às estagiárias e amigas de pesquisas, Bruna Packer e Julia Cerqueira por tornar meus dias mais alegres, Hemille Antunes mestranda companheira na coleta de dados diurna, Naiara Silveira que contribuiu efetivamente com seu senso de organização e cuidado. Gabrielle Rossato, sua amizade certamente foi um dos maiores presentes que o mestrado me proporcionou.

Ao LABER e toda sua equipe pelo ampliar dos horizontes. Especialmente a Letícia e João Victor pela orientação. Abner, Izabelle, Lucas, Jonathas, Túlio, Thaís, Ayodeji, Higor, Isa, José; por serem uma família, por todo conhecimento e técnicas aprendidas.

Aos animais que contribuíram para o desenvolvimento desta pesquisa, meu respeito! Torço para que um dia a ciência não necessite mais de modelos animais!

A todos que contribuíram para o desenvolvimento desta pesquisa, mesmo não sendo citados individualmente, meus sinceros agradecimentos!

“Só aqueles que se arriscam a ir longe demais descobrem o quão longe eles podem ir.”

- Fringe

RESUMO

Há evidências de que a suplementação oral de progestágeno ativo melhora o desempenho reprodutivo pós-desmame, por meio de maiores taxas de ovulação, sincronização do estro e maior sobrevivência embrionária. Tais efeitos positivos podem estar relacionados a uma melhora no desenvolvimento e qualidade folicular. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da suplementação de altrenogest na última semana de lactação em primíparas. Para a condução desse estudo, 96 fêmeas primíparas foram distribuídas em dois tratamentos: porcas suplementadas com 20 mg de altrenogest, via oral, durante os últimos seis dias de lactação, terminando um dia antes do desmame (ALT; n=46) e porcas não suplementadas (CONT; n=50). Um subgrupo de 10 animais de cada grupo foi selecionado aleatoriamente para avaliação de progesterona sérica. Amostras de sangue foram coletadas no dia 1 e 3 do tratamento, no desmame e 48, 72 e 96 horas após o início do estro. Os partos foram monitorados, os leitões pesados ao nascer, sendo o número total de leitões nascidos, nascidos vivos, natimortos e leitões mumificados registrados. Adicionalmente, os leitões natimortos foram necropsiados para avaliação do peso dos órgãos. Os dados foram analisados como um projeto randomizado completo e as médias foram comparadas pelo teste t de Student. O uso de altrenogest durante a lactação resultou em maiores níveis de progesterona 72 horas após o início do estro ($P < 0.05$). A necropsia dos leitões natimortos demonstrou que o peso ao nascer foi o principal fator que afetou o peso dos órgãos ($P < 0.05$). As fêmeas ALT apresentaram menor número de leitões com peso ao nascer entre 600 e 800g ($P < 0.05$), sendo mais evidente no peso dos machos ($P < 0.05$). A correlação entre peso do cérebro/peso do fígado (parâmetro de eleição para diagnóstico de restrição intrauterina de crescimento- RIUC) foi alta e significativa ($r = - 0,69$ $p = 0,001$). Como a totalidade de leitões nascidos com peso entre 600 e 800g foi diagnosticada com RIUC, tais achados sugerem que a suplementação com altrenogest pode reduzir a incidência de RIUC, principalmente nos leitões do sexo masculino. Em conjunto, os resultados obtidos revelaram que a suplementação de altrenogest durante 6 dias na última semana de lactação poderia aumentar sobremaneira a produção de animais saudáveis e com desempenho pós-natal adequado, aumentando o retorno econômico para o produtor.

Palavras-chave: Progestágeno, reprodução, peso ao nascimento, restrição intrauterina de crescimento, Regumate.

ABSTRACT

There is evidence that oral active progestogen supplementation improves post-weaning reproductive performance through higher ovulation rates, estrus synchronization, and longer embryonic survival. Such positive effects may be related to an improvement in follicular development and quality. The aim of this study was to evaluate the effects of altrenogest supplementation in the last week of lactation in primiparous women. To conduct this study, 96 primiparous females were distributed into two treatments: sows supplemented with 20 mg of altrenogest, orally, during the last six days of lactation, ending one day before weaning (ALT; n=46) and sows not supplemented (CONT; n=50). A subgroup of 10 animals from each group was randomly selected for serum progesterone assessment. Blood samples were collected on day 1 and 3 of treatment, at weaning and 48, 72 and 96 hours after the onset of estrus. The farrowings were monitored, the piglets weighed at birth, and the total number of piglets born, live births, stillbirths and mummified piglets recorded. Additionally, stillborn piglets were necropsied to assess organ weight. Data were analyzed as a complete randomized design and means were compared by Student's t-test. Use of altrenogest during lactation resulted in higher progesterone levels 72 hours after the onset of estrus ($P < 0.05$). Necropsy of stillborn piglets showed that birth weight was the main factor affecting organ weight ($P < 0.05$). ALT females had a lower number of piglets with birth weight between 600 and 800g ($P < 0.05$), being more evident in the weight of males ($P < 0.05$). The correlation between brain weight/liver weight (parameter of choice for the diagnosis of intrauterine growth restriction - IUGR) was high and significant ($r = -0.69$ $p = 0.001$). As all piglets born weighing between 600 and 800g were diagnosed with UCIR, these findings suggest that supplementation with altrenogest can reduce the incidence of UCRI, especially in male piglets. Together, the results obtained revealed that altrenogest supplementation for 6 days in the last week of lactation could greatly increase the production of healthy animals with adequate postnatal performance, increasing the economic return for the producer.

Keywords: Progestogen, reproduction, birth weight, intrauterine growth restriction, Regumate.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT - Altrenogest

BEN - Balanço energético negativo

CEUA - Comitê de Ética na Utilização Animal

CL - Corpo lúteo

DB20 - Large White

DB30 - Landrace

DNP – Dias não produtivos

FSH – Hormônio Folículo Estimulante

IDE- Intervalo desmame-estro

LH – Hormônio Luteinizante

µm - Micrômetro

mL – Mililitro

mg - Miligrama

mm - Milímetro

OP - Ordem de parto

EDTA K3 - ácido etilenodiamino tetra-acético

RIUC - Restrição intrauterina de crescimento

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

USAN - United States Adopted Name

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - A: Vulva. 1B: Ovário 1C: Trato reprodutivo; 1D Trato reprodutivo esquemático ...	17
Figura 2 - Foliculogênese	18
Figura 3 - Esquema representativo dos diferentes momentos do ciclo estral	20
Figura 4 - Aplicador oral 5ml	27
Figura 5.A- Escore corporal por caliper manual, apoiado após a última costela B: Pesagem das fêmeas	27
Figura 6 - Centrifugação e coleta de sangue.....	28
Figura 7 - Pesagem dos leitões recém-nascidos.....	29
Figura 8 - Progesterona sérica.....	32
Figura 9 - Número de leitões dentro de cada categoria de peso	33
Figura 10 - Relação cérebro:fígado entre os leitões natimortos nas diferentes faixas de peso correlação alta e significativa entre peso ao nascer e relação peso cérebro:fígado.	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pesos e escores corporais de porcas primíparas alocadas aos grupos experimentais ALT e CON, antes do parto, antes do início do tratamento e ao desmame.....	31
Tabela 2. Desempenho reprodutivo de porcas primíparas tratadas (ALT) ou não (CONT) com altrenogest durante a última semana de lactação.....	31
Tabela 3. Parâmetros biométricos e peso dos órgãos em natimortos de porcas primíparas tratadas (ALT) ou não (CONT) com altrenogest durante a última semana de lactação.....	34

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	15
2.1. Objetivo geral	15
2.2. Objetivos específicos	15
3. REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1. Morfofisiologia reprodutiva da fêmea suína.....	16
3.2. Foliculogênese	17
3.3. Endocrinologia da reprodução	19
3.4. Fisiologia reprodutiva da porca	20
3.5. Síndrome do segundo parto	22
3.6. Restrição Intra uterina de Crescimento.....	24
3.7. Altrenogest.....	24
4. MATERIAL E MÉTODOS	25
4.1. Local e período	25
4.2. Animais instalações e manejo	26
4.3. Tratamento	26
4.4. Procedimentos experimentais	27
4.5. Determinação de níveis plasmáticos de progesterona	27
4.6. Detecção do estro e inseminação	28
4.7. Parto subsequente	29
4.8. Análise estatística	29
5. RESULTADOS	30
5.1. Parâmetros biométricos das fêmeas	30
5.2. Desempenho Reprodutivo.....	31
5.3. Análise de progesterona.....	31
5.4. Característica da leitegada	32
5.5. Parâmetros biométricos de natimortos.....	33
6. DISCUSSÃO	34
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
7.1. Perspectivas	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
ANEXOS	42
Aprovação Comitê de Ética na Utilização de Animais (CEUA) UFMG.	42

1. INTRODUÇÃO

A intensa seleção genética realizada nas últimas décadas, objetivando a obtenção de fêmeas suínas com capacidade superior de produzir leitegadas numerosas (SILVA, 2016), resultou na diminuição do peso ao nascer e no aumento da desuniformidade dos leitões nascidos vivos. Tais consequências são determinantes para o aumento da mortalidade pré-desmame, gerando um grande problema econômico e de bem-estar para o sistema de produção de suínos (MUNS *et al.*, 2016). Por sua vez, lotação uterina e peso ao nascimento estão associados ao tamanho das placentas, de tal forma que quanto maior o número de fetos compartilhando o mesmo ambiente uterino, menor será o tamanho das placentas e, conseqüentemente, menores os fetos (ROMANELLI *et al.*, 2020).

Após o desmame, espera-se que a fêmea suína manifeste o estro em aproximadamente cinco 5 dias, iniciando assim, um novo ciclo reprodutivo e dando origem a leitegadas numerosas e saudáveis (KOKETSU *et al.*, 2017). Entretanto, um balanço energético negativo durante a primeira lactação pode afetar o desenvolvimento folicular subsequente (QUESNEL *et al.*, 2000), taxa de ovulação (HAZELEGER *et al.*, 2005), desenvolvimento de embriões (ALGRIANY *et al.*, 2004) e, em última instância, leva à mortalidade embrionária (ZAK *et al.*, 1997).

Estudos sobre estratégias para minimizar o pior desempenho reprodutivo no segundo parto têm se concentrado em aumentar o intervalo entre o desmame e a inseminação (KIRKWOOD e SMITH 1986; FERNÁNDEZ *et al.*, 2005; PATTERSON *et al.*, 2006). A estratégia de atrasar a inseminação de primíparas desmamadas, saltando o cio até o segundo estro pós-desmame, mostrou um aumento no tamanho da leitegada subsequente (CLOWES *et al.*, 1994). Assim, as práticas usadas para se aumentar a produtividade do segundo parto sem incorrer no aumento do custo dos dias não produtivos precisam de uma investigação mais aprofundada.

No entanto, há situações em que recursos devem ser utilizados para recuperar a condição corporal de fêmeas e assim melhorar suas funções reprodutivas. Neste sentido, os progestágenos aparecem como uma ferramenta eficiente, pois adiam o estro, permitindo que a fêmea recupere a sua condição corporal para o próximo ciclo reprodutivo. Esse manejo melhora a taxa de prenhez e o tamanho da leitegada subsequente (KEMP *et al.*, 2011), porém uma análise econômica é necessária devido ao aumento dos dias não produtivos (WERLANG *et al.*, 2011). Em granjas que necessitam da utilização de progestágenos para o controle de estro de fêmeas suínas, seja para recuperação corpórea, ajuste do ciclo ao lote ou manejos em bandas, espera-se que estas fêmeas apresentem o estro até sete dias após a suspensão da suplementação do fármaco (KOUTSOTHEODOROS *et al.*, 1998; CASSAR, 2009).

No início dos anos 70, foi desenvolvido o altrenogest, um esteroide sintético com atividade progesterônica, ativo via oral (FERNÁNDEZ *et al.*, 2005). Após comprovação de sua eficácia no controle do estro, o que ocorreu ao final da década, o altrenogest passou a ser indicado para o controle da função reprodutiva em leitoas cíclicas e em fêmeas após o desmame, ao regular o intervalo-desmame-estro (WENTZ *et al.*, 2007).

Tendo em vista a importância da síndrome do segundo parto para o sistema de produção suinícola e a limitação de informações sobre práticas para controlar tal condição, o presente estudo pretendeu avaliar os efeitos da suplementação com altrenogest ao final da lactação em primíparas. Para tanto, trabalhamos com a seguinte hipótese: é que o tratamento de curto prazo com altrenogest durante o final da lactação atrasará o início da fase folicular, permitindo o desenvolvimento dos folículos selecionados em um estado metabólico mais favorável, o que melhorará o desempenho reprodutivo subsequente.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar os efeitos da suplementação de altrenogest durante a última semana da lactação em fêmeas suínas primíparas sobre o desempenho reprodutivo.

2.2. Objetivos específicos

Comparando os efeitos do tratamento altrenogest em relação ao grupo controle, os objetivos específicos foram:

- Mensurar os níveis séricos de progesterona antes e durante o tratamento, à desmama e 48, 72 e 96 horas após o início do estro;
- Avaliar parâmetros reprodutivos, tais como intervalo desmame-cio (IDE), e taxa de prenhez;
- Avaliar de forma quantitativa e qualitativa a leitegada subsequente, considerando nascidos totais, nascidos vivos, natimortos e mumificados, além de registro de pesos ao nascer;
- Contabilizar a proporção de leitões, segundo as categorias de peso ao nascimento e sexo;
- Avaliar a biometria dos órgãos em leitões natimortos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Morfofisiologia reprodutiva da fêmea suína

O sistema reprodutivo da fêmea suína, assim como nas demais espécies domésticas, compreende gônadas (ovários), tubas uterinas, útero, vagina e genitália externa (KÖNIG, 2012) (Figura 1).

A genitália externa na fêmea se refere à vulva que é cônica e com inclinação oblíqua para cima (Figura 1A), formada por dois lábios maiores e dois menores que se cerram medialmente, impedindo a entrada de partículas estranhas na vagina. O encontro dos lábios vulvares forma duas comissuras, dorsal e ventral (DYCE, 2010; SENGER, 2012; SECCO e MOYA, 2021).

A vagina possui formato cônico e vestíbulo relativamente longo, apresenta um comprimento de 10 a 12 centímetros continuidade direta com o colo do útero, não possuindo fórnix vaginal (SENGER, 2012). Sua mucosa produz transudato que auxilia na lubrificação do canal vaginal (KÖNIG, 2012; SENGER *et al.*, 2012).

A cérvix ou colo uterino, caracteriza-se por anéis que se projetam ao lúmen, de modo a formar um encaixe à glândula do pênis do cachaço, que possui formato de saca-rolhas (ANTOLÍN *et al.*, 2012). Além disso, a cérvix também é responsável pelo transporte dos espermatozoides. Sua mucosa produz exsudato viscoso, que na gestação funciona como barreira entre o útero e o meio externo (DYCE, 2010; HAFEZ, 2004; SENGER *et al.*, 2012).

O útero da fêmea suína (Figura 1C) é constituído de um colo longo, corpo curto (aproximadamente 5cm) e dois cornos longos que possuem forma que se assemelha a do intestino (KÖNING e LIEBICH, 2011). O comprimento total do corno pode chegar a 1.5 m, para comportar alto número de fetos na gestação (DYCE, 2010; ALVARENGA *et al.*, 2011).

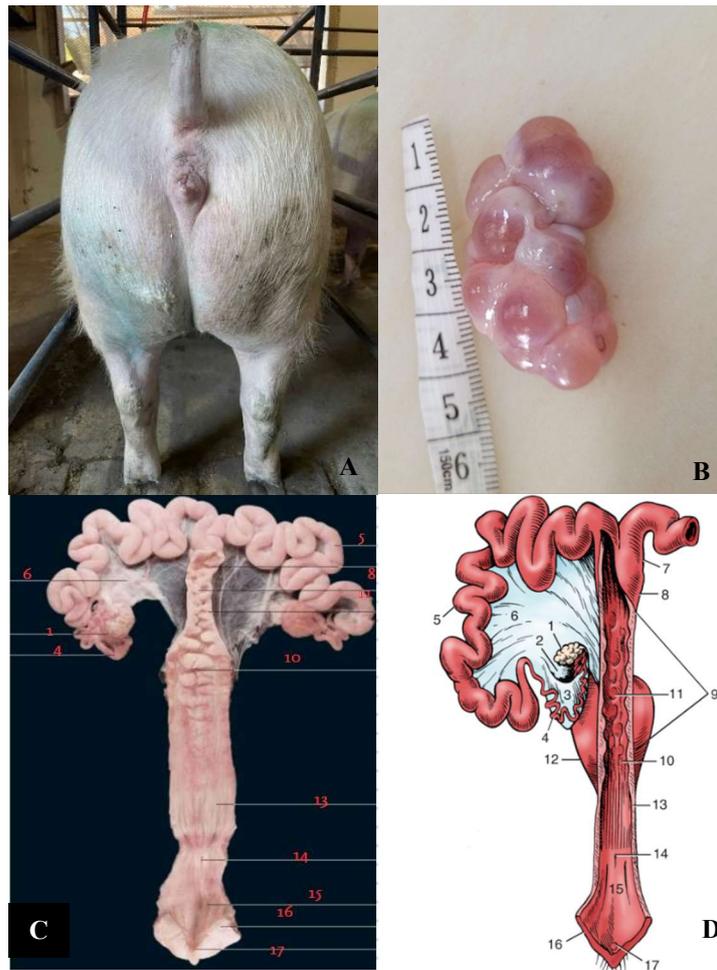
As tubas uterinas (Figura 1D) têm aproximadamente 20cm de comprimento, e se localizam na cavidade pelvina (DYCE, 2010). Dividem-se em três porções distintas: infundíbulo- extremidade próxima ao ovário, que recebe os oócitos após a ovulação; ampola- sítio de fertilização; e istmo- porção que se conecta com o útero pela junção uterotubárica. (KÖNING e LIEBICH, 2011). Os ovários possuem aproximadamente 5cm comprimento e um formato semelhante a cachos de uvas, decorrente da presença de diversos folículos e corpos lúteos em

sua superfície (Figura 1B). Internamente, os ovários apresentam a região cortical e a região medular. São as gônadas femininas e, portanto, possuem a função de produzir os oócitos. Os ovários também possuem função endócrina sintetizando hormônios importantes (estrógeno e progesterona) para o ciclo estral e gestação (HAFEZ, 2004; DYCE, 2010; SENGER *et al.*, 2012).

Figura 1: A: Vulva. 1B: Ovário 1C: Trato reprodutivo; 1D Trato reprodutivo esquemático

Fonte: Köning e Liebich, 2011 adaptado Fonte: Dyce, 2010

1 - Ovário; 2- Bolsa ovárica; 3- Mesossalpinge; 4- Tuba uterina; 5- Cornu uterino; 6- Ligamento largo do útero;



Fonte: Arquivo pessoal

7- Corpo do útero; 8- Seguimento paralelo dos cornos; 9- Cérvix; 10- Óstio uterino externo; 11- Pulvinos cervicais; 12- Bexiga; 13- Vagina; 14- Óstio uretral externo; 15- Vestíbulo; 16- Vulva; 17- Clitóris.

3.2. Foliculogênese

A foliculogênese é entendida como o processo formação, crescimento e maturação folicular. Os folículos ovarianos proporcionam um microambiente para o oócito em desenvolvimento, estando distribuídos pelo córtex ovariano (ROSS e PAWLLINA, 2016).

A Figura 2 representa o desenvolvimento folicular, com identificação das diferentes categorias de folículos.

Ao nascimento, a população de folículos primordiais que a fêmea será capaz de ovular ao longo de sua vida reprodutiva já está presente no ovário. Consiste no oócito envolto por uma única camada de células pavimentosas (células foliculares) (ROSS e PAWLINA, 2016). Folículos primordiais são continuamente ativados para progredir a estágios mais avançados de desenvolvimento, resultando em folículos do tipo primário unilaminar, caracterizado pelo crescimento do oócito e camada de células foliculares se tornam cúbicas. Essas células proliferam, promovendo a estratificação do epitélio, dando origem à camada da granulosa. Ocorre também formação da zona pelúcida, envolvendo o oócito e a organização da camada da teca interna, envolvendo a camada da granulosa. Este folículo passa a se chamar folículo primário multilaminar ou pré-antral. O crescimento do folículo até o estágio de formação do antro não é necessariamente dependente de gonadotrofinas (HAFEZ *et al.*, 2004; ROSS, 2016).

O folículo secundário caracteriza-se pela formação de pequenos lagos entre as células foliculares que formam uma cavidade chamada de antro (ROSS e PAWLINA, 2016). Quando o folículo aumenta seu diâmetro, e as suas células da granulosa se diferenciam em células do *cumulus* (próximas ao oócito) e em células murais (próximas à membrana basal), antro mais amplo, com deslocamento do oócito para a periferia do folículo, distinção entre as camadas da teca interna e externa, tem-se a formação do folículo pré-ovulatório (folículo terciário ou de Graaf) (MONNIAUX, 2016).

Em qualquer estágio de maturação o folículo pode sofrer atresia. Na atresia dos folículos primordiais e folículos pequenos em crescimento, o oócito imaturo torna-se menor e degenera; são observadas alterações semelhantes na granulosa. Os folículos atrésicos encolhem e, por fim, desaparecem do estroma ovariano. Na atresia de grandes folículos em crescimento, a degradação do oócito maduro é retardada e parece ocorrer secundariamente a alterações degenerativas na parede celular (ROSS e PAWLINA, 2016).

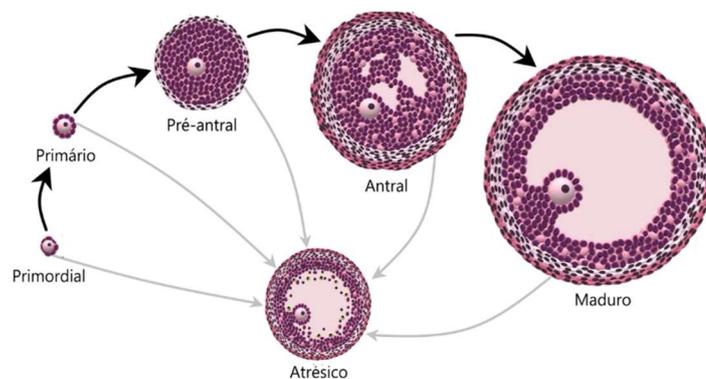


Figura 2. Desenho esquemático do desenvolvimento folicular, e a evolução dos folículos nas diferentes categorias (Foliculogênese)

Fonte: Biorender 2023.

3.3. Endocrinologia da reprodução

A síntese e a liberação dos hormônios gonadotróficos, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH) pelas células basófilas da hipófise anterior são controladas pelo hormônio liberador de gonadotrofinas, (GnRH) de origem hipotalâmica.

O GnRH é um neuropeptídeo, secretado pelo hipotálamo e considerado um hormônio primário da reprodução, devido à sua função regulatória nos processos reprodutivos, promovendo a liberação do FSH e LH (HAFEZ, 2004). O FSH estimula o crescimento e desenvolvimento dos folículos ao longo do ciclo reprodutivo, apresenta função essencial para a iniciação da formação do antro folicular e induz a sensibilidade das células da granulosa ao LH, por meio do aumento no número de receptores para LH (de 300, em folículos pequenos, para 10.000 receptores, em folículos pré-ovulatórios grandes). Tal aumento prepara as células da granulosa para a luteinização em resposta ao pico ovulatório de LH (HAFEZ, 2004).

Os hormônios esteroides ovarianos sinalizam, por meio de *feedback* negativo para o eixo hipotalâmico-hipofisário, onde tanto progesterona quanto estrógeno apresentam influência inibitória sobre a secreção de LH. Entretanto, quando as concentrações são suficientemente altas, o estradiol pode exercer efeito estimulatório para provocar o surgimento do pico de LH pré-ovulatório (TONIOLLI *et al.*, 2012).

O estrógeno é um hormônio esteroide sintetizado pelas células da granulosa dos folículos ovarianos. Além de ser responsável pelas características comportamentais e fisiológicas associadas ao estro, como edema de vulva e reflexo de tolerância ao macho, o estrógeno também exerce um efeito de *feedback* positivo sobre a adenohipófise, para aumentar a secreção de LH, o que resulta no pico de LH que promove a maturação do folículo e sua posterior ovulação (HAFEZ, 2004).

A progesterona é um hormônio esteroide sintetizado pelos corpos lúteos. Dentre suas funções, é responsável por preparar o endométrio para a implantação dos embriões e a manutenção da prenhez, aumentando a atividade secretora das glândulas do endométrio e inibindo a motilidade do miométrio. Nos suínos os corpos lúteos são essenciais na manutenção da gestação até o parto. O CL alcança seu peso máximo por volta do 8d e é mantido durante toda a gestação produzindo progesterona. (HAFEZ, 2004).

A progesterona também atua sinergicamente com os estrógenos na indução do comportamento de cio, auxilia no desenvolvimento do tecido secretor (alvéolos) da glândula mamária, provoca a inibição do cio e do pico pré-ovulatório quando em níveis elevados (inibindo a secreção hipofisária de LH). Portanto, a progesterona desempenha papel fundamental na regulação hormonal do ciclo estral (HAFEZ, 2004).

3.4. Fisiologia reprodutiva da porca

O desenvolvimento folicular e a ovulação necessitam de eventos endócrinos específicos. Assim, é necessário o entendimento desses eventos para qualquer intervenção sobre o processo reprodutivo das fêmeas (BRUSSOW *et al.*, 2009).

A fêmea suína doméstica é poliéstrica não estacional, ou seja, apresenta ciclos estrais durante todo o ano e somente prenhez ou disfunção endócrina podem interromper sua ciclicidade. A duração média do ciclo estral é de 21 dias, podendo variar entre 17 a 24 dias (SENGER *et al.*, 2012). O ciclo estral pode ser dividido em duas fases, de acordo com as estruturas predominantes nos ovários: fase folicular e fase lútea (HAFEZ, 2004; SENGER *et al.*, 2012) (Figura 3).

A fase folicular compreende proestro e estro, e a fase lútea metaestro e diestro (SENGER *et al.*, 2012). A fase folicular é o período que se inicia com a regressão do corpo lúteo (luteólise) e estende-se até a ovulação. É marcada pela predominância estrogênica e caracteriza o período de crescimento e recrutamento dos folículos e ovulação (SECCO e MOYA, 2021).

A fase lútea compreende a maior parte do ciclo (aproximadamente 16 dias), na qual corpos lúteos funcionais são responsáveis pela síntese da progesterona (SECCO e MOYA, 2021).

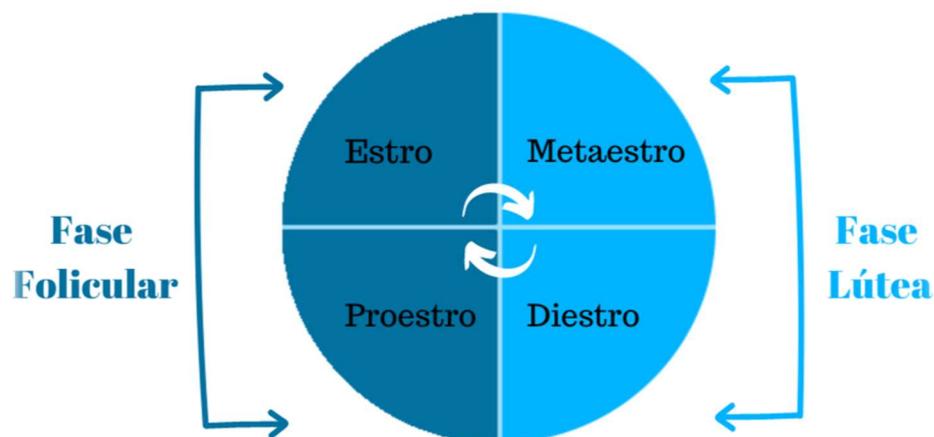


Figura 3: Esquema representativo dos diferentes momentos do ciclo estral da fêmea suína organizados dentro de cada fase.
Fonte: Autor

Em cada uma dessas fases, ocorrem alterações hormonais específicas, conforme descrito a seguir. O proestro é o estágio da fase folicular onde o estrogênio e o hormônio foliculo

estimulante (FSH) são secretados, aumentando o nível na preparação para o estro. Pequenos pulsos de hormônio luteinizante (LH) também começam a ser liberados (SECCO, 2021). Apresenta duração de 1 a 3 dias, resulta no término da inibição da progesterona ao eixo hipotalâmico-hipofisário, permitindo que os folículos recrutados possam continuar seu crescimento até a ovulação (BORTOLOZZO *et al.*, 2007; SOEDE *et al.*, 2011). Nessa fase, ocorrem alterações anatômicas e comportamentais, tais como hiperemia e edema de vulva, as fêmeas ficam inquietas e podem saltar sobre as outras. Essas alterações ocorrem, pois, nesse período há um elevado nível de estrógeno circulante produzido pelos folículos, mas não suficientes ainda para provocar os sinais característicos de cio e a ovulação (SOEDE *et al.*, 2011).

No estro, o período médio de receptividade sexual varia de 40 a 60 horas, sendo mais curto em marrãs (média 47 h) em relação as porcas (média 56 h) (HAFEZ, 2004). Em média, a ovulação ocorre no início do terço final do estro, mas existe uma grande variação individual e a ovulação pode ocorrer de oito até 85 h após o início do estro (BORTOLOZZO, 2016), e o processo ovulatório pode durar de 1 a 4 horas (SOEDE *et al.*, 2000; ALMEIDA *et al.*, 2000; HAFEZ, 2004). Devido a essas variações, torna-se mais difícil prever o momento exato de maior fertilidade, as fêmeas são inseminadas de duas a três vezes, ou enquanto perdurarem os sinais de cio (KEMP *et al.*; SOEDE *et al.*, 1997).

Durante o estro, as fêmeas apresentam reflexo de tolerância ao macho e permitem a monta. As alterações anatômicas, como edema e hiperemia vulvar, tornam-se menos intensas nesta fase (BORTOLOZZO *et al.*, 2007). O estro dura cerca de 2 a 3 dias, e ocorrendo ovulação, tem-se o início da fase lútea (PRESOTTO *et al.*, 2022).

No metaestro, estágio que vai da ovulação até a completa formação do corpo lúteo (SENGER *et al.*, 2012), as concentrações séricas de estrogênio, LH e FSH diminuem e a fêmea não é mais receptiva sexualmente ao cachaço. Os folículos ovarianos, que liberaram oócitos durante a ovulação, iniciam o processo de luteinização para se tornarem corpos hemorrágicos e, posteriormente, corpos lúteos. Após a sua formação, os corpos lúteos iniciam a secreção de progesterona.

O diestro segue o metaestro, sendo caracterizado pelo pico máximo de progesterona entre os dias 12 a 14 do ciclo. A regressão lútea (luteólise) ocorre entre os dias 15 a 16 do ciclo e a progesterona atinge níveis basais por volta dos dias 17 a 18 do ciclo, dando início à fase folicular (RAVAGNANI, 2019).

Durante a lactação a fêmea suína apresenta anestro lactacional (HAFEZ, 2004) retornando rapidamente a ciclicidade após a desmama. Nesse período ocorre uma redução na liberação de

FSH e na síntese de LH, resultante da ação dos peptídeos opioides endógenos (POE) liberados pelo estímulo da mamada. Os níveis séricos de prolactina são altos no momento do parto e aumentam em resposta ao estímulo de sucção dos leitões. (QUESNEL *et al.*, 1995).

A atividade ovariana não é completamente suprimida na lactação, conforme ocorre redução no estímulo de sucção, ocorre um crescimento folicular. (LUCY *et al.*, 2001). Decorrente da lactação ocorre alterações metabólicas na fêmea, a prioridade energética é desviada para produção de leite(9). Conforme a produção de leite aumenta, o consumo alimentar não suporta a demanda nutricional surgindo um balanço negativo. As fêmeas mobilizam reservas corporais para permitir a manutenção da produção de leite (QUESNEL, 2009).

3.5. Síndrome do segundo parto

A síndrome do segundo parto pode ser caracterizada por uma redução na média de leitões nascidos na segunda leitegada em relação à primeira (MORROW *et al.*, 1992) e é atribuída à ocorrência de um balanço energético negativo durante a primeira lactação da fêmea suína. Durante a primeira gestação, a leitoa está gestante e em crescimento, após o parto ela sofre um catabolismo lactacional (SCHENKEL *et al.*, 2010). Fêmeas que, ao primeiro parto perdem mais que 10% do peso corporal, apresentam leitegada significativamente menor no segundo parto, quando comparadas às que tiveram perda igual ou inferior a 5% (SCHENKEL *et al.*, 2010). O desenvolvimento folicular da fêmea com essa síndrome é comprometido assim como a sobrevivência embrionária durante o início da gestação (ALGRIANY *et al.*, 2004).

Pesquisas realizadas por Zak *et al.* (1997a) demonstraram que a restrição alimentar durante a lactação reduz a liberação de LH durante a lactação. Assim, um BEN durante a lactação pode alterar o ambiente endócrino no qual os folículos amadurecem, resultando ao desmame em um *pool* folicular que não amadureceu em condições adequadas, com qualidade e competência oocitária reduzidas (ZAK *et al.*, 1997b). A restrição alimentar também pode afetar diretamente a qualidade do folículo através da redução da atividade estrogênica e dos níveis plasmáticos do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), o que afeta a competência oocitária (FERGUSON *et al.*, 2003). O recrutamento desses folículos prejudicados resulta em baixas taxas de ovulação (HAZELEGER *et al.*, 2005), desenvolvimento embrionário prejudicado (ZAK *et al.*, 1997a) e aumento da mortalidade embrionária.

Esse fator é ainda mais delicado em fêmeas primíparas pois elas não estão totalmente desenvolvidas, demandando ainda energia para crescimento. Tal fato torna as fêmeas primíparas especialmente susceptíveis a um pior desempenho reprodutivo, refletido em redução do tamanho da leitegada subsequente (ZAK, *et al.*, 1997; THAKER *et al.*, 2005).

3. 6. Baixo peso ao nascer

A seleção para fêmeas hiperprolíficas levou a um aumento na variação dentro da leitegada no peso ao nascer dos leitões (DOUGLAS *et al.*, 2013). Um baixo peso ao nascer combinado com uma alta variação de peso dentro da leitegada mostrou-se negativamente associado à sobrevivência perinatal (HERPIN *et al.* 2002) e pós natal (QUINIOU *et al.*, 2002), menor peso ao desmama (FURTADO, *et al.* 2012). Os animais com baixo peso ao nascer aumentam os custos de produção, consumindo mais ração devido ao seu maior tempo de permanência nas instalações para alcançar o peso de abate que os animais com peso ideal (GONDRET *et al.*, 2006).

3.7. Capacidade uterina e eficiência placentária

A capacidade uterina refere-se ao número de fetos totalmente formados que podem ser mantidos pelo útero até o parto. A capacidade uterina pode afetar o crescimento fetal iniciando por volta de 30 DG, quando a competição entre os leitões por espaço uterino limitado e nutrientes torna-se mais crítica (Wang *et al.*, 2017). O fluxo sanguíneo uterino por feto diminui à medida que o tamanho da ninhada aumenta (Pere e Etienne, 2000). A relação entre a localização fetal no corno uterino e o peso fetal que foi observada por Wise *et al.* (1997). Corroborando com esse achado Kim *et al.*, (2013) perceberam que o peso fetal diminui linearmente da junção útero-tubária até o colo do útero; inversamente.

A placenta é o órgão responsável pela troca de nutrientes, metabólitos e gases respiratórios entre mãe e feto (Enders, 1999). A placenta suína é do tipo epiteliocorial, onde não há invasão de tecido fetal no endométrio materno, composta por 6 camadas celulares (endotélio dos vasos maternos, tecido conjuntivo, epitélio endometrial, epitélio trofoblástico, tecido conjuntivo e endotélio dos vasos fetais) (Bjorkman, 1973; Aplin e Kimber, 2004). O comprometimento da arquitetura morfológica desse órgão interfere diretamente no desenvolvimento fetal (Town, 2004; Stenhouse, 2019). A eficiência placentária - o peso corporal de um leitão dividido pela massa de sua placenta - varia substancialmente entre conceptos dentro de uma leitegada, indicando que esta métrica é uma característica individual do conceito (Wilson & Ford, 2001). Uma das causas mais importantes de desenvolvimento fetal desequilibrado é o transporte insuficiente de nutrientes através da placenta (Fowden, *et al.*, 2009; Foxcroft *et al.*, 2007), estudos iniciais indicaram correlações positivas significativas entre fluxo sanguíneo placentário, peso placentário e peso fetal em suínos (Wootton, 1977).

3.6. Restrição Intra-uterina de Crescimento

A restrição intrauterina de crescimento (RIUC) é caracterizada pelo desenvolvimento e crescimento prejudicados do embrião/feto ou de seus órgãos durante a gestação (WU *et al.*, 2006). Consequentemente, reduz a sobrevivência e o crescimento pós-natal (WU *et al.*, 2017). Nos suínos a causa mais comum é proveniente de insuficiência uteroplacentária (NARDOZZA *et al.*, 2012). Neste caso, o feto pode crescer dentro do seu potencial genético no início da gestação, no entanto no terço final, o ambiente materno limita seu desenvolvimento normal (SHARMA *et al.*, 2016), resultando no efeito “brain sparing”, que se caracteriza pelo redirecionamento do fluxo sanguíneo para o cérebro, a fim de preservar suas funções vitais (ALVARENGA *et al.*, 2014). Portanto, uma medida para o diagnóstico de RIUC é a relação entre o peso do cérebro e o peso do fígado. Em animais normais, essa proporção é menor que 1, pois o peso do fígado seria maior que o peso do cérebro (Town *et al.*, 2004).

A RIUC tem impactos negativos permanentes desenvolvimento neonatal, sobrevivência pré-desmame, crescimento pós-natal, eficiência e saúde ao longo da vida (WU *et al.*, 2006). Esse efeitos permanente afetam também as características de produção, como conversão alimentar, composição corporal e qualidade da carne (Felicioni *et al.*, 2020; Oliviero *et al.*, 2019). A seleção genética para fêmeas suínas altamente prolíficas tem sido acompanhada por um aumento da incidência de RIUC, uma realidade que representa um grande problema para os sistemas de produção de suínos.

3.7 Altrenogest

Os progestágenos são estudados para suínos com intuito de avaliar seus efeitos sobre as fêmeas, por pesquisadores de todo mundo. O Methallibure (USAN) foi um desses estudados no passado, porém foi retirado do mercado europeu em 1973, em decorrência dos seus efeitos teratogênicos, levando o interesse de pesquisa para outros progestágenos (MARTINATE-BOTTÉ *et al.*, 1994).

O altrenogest é um progestágeno ativo via oral (MACHNIK, 2007), sendo seus efeitos mais importantes progestomiméticos e antigonadotróficos. A lipossolubilidade do altrenogest permite-lhe penetrar facilmente nas células-alvo do hipotálamo, onde se liga a seus receptores específicos. Após a entrada do altrenogest no hipotálamo ocorre o bloqueio da liberação de GnRH, resultando na inibição da liberação de LH e FSH pela hipófise anterior (European Medicines Evaluation Agency - EMEA) altrenogest está atualmente registrado no Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento com a indicação para sincronizar o estro em leitoas e

matrizes. Um tratamento oral com 20mg de ALT resulta em um rápido aumento na corrente sanguínea. Sua concentração diminui rapidamente nas 12 a 24 horas subsequentes, sendo a meia-vida de eliminação em marrãs de 7,2-9,8 horas (XIAO *et al.*, 2019). As principais vias de eliminação são através da bile pelas fezes e urina (Comité dos Produtos Médicos Veterinários, EMEA).

Os primeiros ensaios que usaram altrenogest para controlar o estro e a ovulação em suínos foram realizados há mais de trinta anos. Davis *et al.* (1979) encontraram uma sincronização eficaz do estro e taxas de ovulação mais altas para o período analisado. Logo após os primeiros experimentos com marrãs, o altrenogest também foi usado em porcas para melhorar o desempenho reprodutivo do ciclo subsequente. O estudo de Boland (1983) foi um dos primeiros a administrar altrenogest a porcas para sincronizar o estro com resultados que sugeriam melhora na fertilidade.

Posteriormente, vários estudos foram conduzidos, apresentando efeitos positivos sobre o desempenho reprodutivo como taxa de sincronização (FERNANDEZ *et al.*, 2005; THITACHOT *et al.*, 2021); taxa de ovulação (KOUTSOTHEODOROS *et al.*, 1998; PATTERSON, 2008), sobrevivência do embrião, (PATTERSON, *et al.*, 2008) e leitegadas maiores (BOYER e ALMOND, 2014; LOPES *et al.*, 2017). Em contrapartida, outros estudos relataram ausência de efeito ou efeito negativo sobre o desempenho reprodutivo como taxa de parto e tamanho da leitegada (WERLANG *et al.*, 2010). Assim sendo, até o momento não está claro o real efeito do tratamento com altrenogest sobre o desempenho reprodutivo. Contudo, acredita-se que esteja relacionado ao melhor desenvolvimento e qualidade folicular (LOPES *et al.*, 2017).

4. MATERIAL E MÉTODOS

Todos os métodos que envolveram manipulação dos animais foram realizados de acordo com as normas aprovadas pela Comissão Institucional de Bem-Estar Animal e Ética/Proteção da Universidade Federal de Minas Gerais, sendo aprovados, conforme processo nº 37/2020.

4.1. Local e período

O experimento foi conduzido em uma granja multiplicadora da empresa de genética suína DanBred Brasil com 1.500 matrizes, localizada na cidade de Varjão de Minas (Minas Gerais,

região sudeste do Brasil), durante os meses de dezembro a fevereiro (estações do ano referente a primavera e verão).

4.2. Animais instalações e manejo

Para o presente estudo foram utilizadas 96 fêmeas primíparas suínas DB30 (Landrace), com peso corporal médio de 222 kg ($\pm 18,6$) que foram distribuídas em delineamento inteiramente casualizado, em dois tratamentos: controle (CON, n=50) e suplementação com Regumate® (ALT, n=46). Os seguintes critérios foram atendidos para inclusão no estudo: (1) fêmeas pertencentes à mesma linha genética materna, (2) fêmeas de ordem de parto 1 (OP1), (3) fêmeas com bom estado de saúde (ausência de claudicação, prolapso e escore corporal baixo).

Durante toda a gestação, as fêmeas foram alojadas em gaiolas individuais, medindo $0,72 \times 2,12$ m (piso parcialmente ripado), equipadas com comedouro automático e bebedouro tipo chupeta. No dia 110 ± 2 de gestação na ordem de parto 1 (OP1), as matrizes foram transferidas da instalação de gestação para a sala de maternidade. Cada sala de maternidade era equipada com 26 gaiolas de parto, dotadas de comedouros automáticos e bebedouros tipo chupeta para as porcas, bem como escamoteador com piso aquecido, comedouros acessórios e bebedouros tipo chupeta para os leitões.

A ração de gestação (base de milho e sorgo, energia 55,5%, PB 26,8%, lys 0,20), foi oferecida conforme curva de arrazoamento *Bump feeding*, (2,3 kg/dia de 1 a 21 dias de gestação; 1,8 kg/dia de 22 a 75 dias; 2,3 kg/dia de 76 a 90 dias e 3,0 kg/dia de 91 dias ao parto). Durante a lactação, a ração de lactação foi fornecida *ad libitum* a partir do dia do parto.

4.3. Tratamento

Na última semana de lactação, as fêmeas foram distribuídas em delineamento inteiramente casualizado, em dois tratamentos, sendo: suplementadas com 20 mg de altrenogest (ALT; n = 46) via oral, durante os últimos 6 dias de lactação (D-6 até D-1; o desmame foi considerado dia zero - D0), terminando um dia antes do desmame e outro grupo de fêmeas não suplementadas recebendo 5ml de água via oral (CON; n = 50) (Figura 4). Ambos os grupos experimentais receberam a mesma dieta durante toda a gestação e a lactação.



Figura 4: Aplicador oral para o progestágenos (5mL).

Fonte: Arquivo pessoal

4.4. Procedimentos experimentais

Todas as fêmeas foram pesadas em balança modelo Universal Line, (Digi-Tron, Curitiba-PR, Brasil – Figura 5A) e sua condição corporal foi avaliada por unidade de medida Caliper manual (KNAUER, 2015) (Figura 5B). As pesagens foram feitas no momento da entrada para a maternidade (aos 110 ± 2 dias de gestação), no dia anterior ao início do tratamento e ao desmame ($23 \pm 1,5$ dias após o parto). O início do estro foi detectado duas vezes ao dia (manhã e tarde) a partir do desmame, por meio do teste de contrapressão na presença de um cachão adulto saudável.

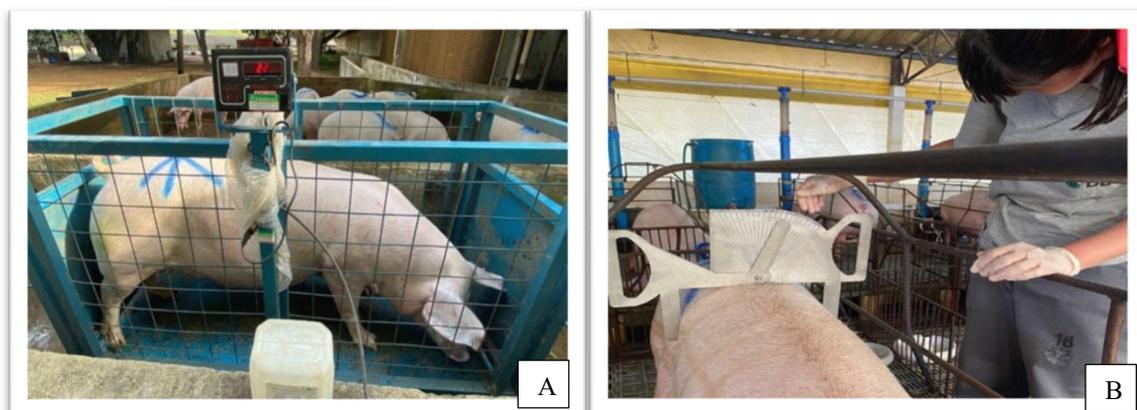


Figura 5: A- Determinação do escore corporal por meio de caliper manual, inserido após a última costela. B- Determinação do peso corporal das fêmeas na entrada da maternidade, pré-tratamento e desmama.

Fonte: Arquivo pessoal, 2021

4.5. Determinação de níveis plasmáticos de progesterona

Para se averiguar possíveis alterações na concentração sistêmica de progesterona, amostras de sangue de 10 porcas por grupo foram coletadas 1 dia antes da suplementação com altrenogest, no terceiro dia de suplementação, no dia do desmame, bem como 48, 72 e 96 horas após o início do estro. As amostras (10 mL) foram extraídas da veia jugular com auxílio de agulha de calibre 40x10mm, seringa de 10 mL e alocadas em tubos contendo anticoagulante (EDTA K3).

Posteriormente, as amostras coletadas foram centrifugadas e o plasma obtido por centrifugação a $1500\times g$ por 10 minutos (Figura 6) usando uma centrífuga de bancada (80-2B; Centribio, Rio de Janeiro-RJ, Brasil), sendo armazenados em microtubos (Eppendorf's-2 mL) a -20°C até a análise. As concentrações plasmáticas de progesterona foram determinadas usando kit com Reagente Progesterone -200T - L2KPW (The IMMULITE® 2000 immunoassay system Gwynedd, UK), por meio do sistema de imunoensaio IMMULITE® 2000 XPi, no laboratório de sorologia do Multilab-EV/ UFMG. Todas as amostras foram analisadas em duplicatas.

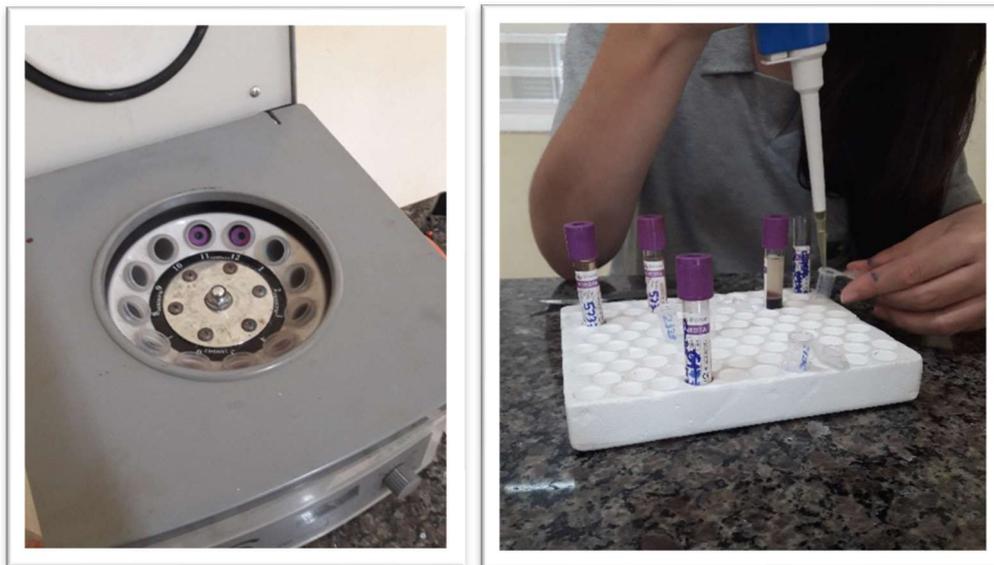


Figura 6: Centrifugação das amostras de sangue coletadas e armazenamento do plasma obtido após centrifugação em ambos os grupos experimentais.

Fonte: Arquivo pessoal

4.6. Detecção do estro e inseminação

Após o desmame do primeiro parto, as matrizes foram alojadas em gaiolas individuais de gestação. A detecção do cio foi realizada em todas as porcas por meio de contato com rufião através da gaiola, associado ao teste de contrapressão da região lombar duas vezes ao dia (10:00 e 14:00). Porcas sem sinais de estro oito dias após o desmame foram consideradas em anestro,

as fêmeas que apresentaram reflexo de tolerância ao teste de contrapressão foram consideradas em estro e inseminadas. A inseminação foi do tipo intrauterina, utilizando doses inseminantes heterospérmicas de 45 ml, contendo 1.25×10^9 espermatozoides viáveis de machos DB20 (Large White), sendo realizada no momento da identificação do cio (momento zero) e 24 horas após a identificação do mesmo. A gestação foi confirmada no dia 35 após inseminação, utilizando um ultrassom (MS Multiscan 1609875 com sonda de 5.0MHz Ms Schippers/Netherlands).

4.7. Parto subsequente

Todas as fêmeas gestantes na ordem de parto 2 (OP2) foram novamente pesadas e sua condição corporal foi avaliada por unidade de medida Caliper manual no momento da entrada para a maternidade (110 ± 2 dias de gestação).

Os partos foram monitorados individualmente. Após o parto, o número total de leitões nascidos, nascidos vivos, natimortos e mumificados foram registrados e o peso corporal individual do leitão e total da leitegada foram medidos utilizando uma balança (60kg x10g, modelo 2098/61 serie 10265514 – Toledo, São Paulo, SP, Brasil – Figura 8). O peso das placentas foi registrado após a expulsão completa e dividido pelo peso da leitegada para se obter a eficiência placentária (VAN RENS, 2005).

A duração da lactação e o IDE foram registrados para avaliação. Os leitões natimortos pré e intra-parto de todas as porcas foram necropsiados, sendo os órgãos pesados para se obter informações sobre possível ocorrência de restrição intrauterina de crescimento (RIUC).



Figura 7: Pesagem dos leitões recém nascidos realizada ao nascimento em animais de ambos os grupos experimentais.

Fonte: Arquivo pessoal

4.8. Análise estatística

Os dados foram analisados através do Software R (R CORE TEAM, 2018). Todas as variáveis foram testadas quanto a normalidade através do teste de Shapiro-Wilk. Na análise de desempenho reprodutivo, a porca foi considerada como uma unidade experimental. Os dados foram analisados através de um modelo linear. Em todos os modelos, o tratamento foi utilizado como efeito fixo e a semana da entrada das fêmeas no experimento (7 dias pré-desmame) foi incluído como efeito aleatório.

O coeficiente de variação (CV) do tamanho do CL e do peso ao nascer do leitão foram analisados como uma distribuição beta. As taxas de anestro, prenhez e parto foram analisadas como resposta binária. Para análise dos parâmetros encontrados na necropsia dos natimortos foi criado um modelo fatorial incluindo tratamento, peso ao nascimento e a sua interação no modelo.

Para os parâmetros que se encontravam dentro da normalidade, as médias foram comparadas pelo teste T. Os parâmetros que não atenderam a distribuição normal foram analisados pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Os resultados foram considerados significativos quando $P \leq 0.05$ e como tendência quando $P < 0.10$. Os dados foram expressos como a média dos quadrados mínimos (LSmeans) e erro padrão.

5. RESULTADOS

5.1 Parâmetros biométricos das fêmeas em dois partos consecutivos, antes e após a suplementação com altrenogest

Os dados referentes ao peso e escore corporal das porcas pré e após o primeiro parto, antes da suplementação com altrenogest, são apresentados na Tabela 1. Conforme observado, ambos os grupos experimentais foram homogêneos com relação às medidas biométricas ($P > 0.05$).

Tabela 1. Pesos e escores corporais de porcas primíparas alocadas aos grupos experimentais ALT e CON, antes do parto, antes do início do tratamento e ao desmame.

Parâmetros	ALT(n=46)	CON(n=50)	SEM	valor-P
Peso corporal pré-parto 1 (kg)	222.40	223.00	1.90	0.81
Escore corporal pré-parto 1 (mm)	15.70	15.80	0.14	0.72
Total nascidos 1	17.50	17.60	0.30	0.77
Peso corporal pré-trat (kg)	194.40	194.2	1.48	0.93
Escore corporal pré-trat (mm)	12.36	12.16	0.18	0.66
Peso corporal desmame 1 (kg)	191.30	189.50	1.50	0.58
Escore corporal desmame1 (mm)	11.46	11.05	0.18	0.38
Peso corporal pré-parto 2 (kg)	248.00	245.92	1,82	0.60
Escore corporal pré-parto 2 (mm)	16.22	16.09	0,16	0.79

ALT: fêmeas tratadas uma vez ao dia com 20 mg/dia de altrenogest do D 6 ao D 1 da lactação; o desmame foi considerado como D0; CON: fêmeas sem tratamento hormonal. Pontuação por paquímetro. SEM: Erro padrão da média.

5.2. Desempenho Reprodutivo

O peso da leitegada, peso médio ao nascimento, peso placentário e eficiência placentária, nascidos totais, vivos, natimortos, mumificados (Tabela 2) não foram influenciados ($P>0,05$) pela utilização de altrenogest. Adicionalmente, a suplementação do altrenogest não afetou as taxas de anestro, prenhez e parto ($P>0,05$).

Tabela 2. Desempenho reprodutivo de porcas primíparas tratadas (ALT) ou não (CON) com altrenogest durante a última semana de lactação.

Parâmetros	ALT (n=46)	CON (n=50)	SEM	valor-P
Peso ao nascer leitão (kg)	1,47	1,53	0,02	0,31
Peso da leitegada (kg)	21,70	22,20	0,50	0,44
Peso da leitegada (CV)	0,26	0,23	0,00	0,55
Peso da placenta (kg)	3,80	3,70	0,10	0,73
Eficiência placentária	6,06	6,19	0,11	0,58
Número nascidos total	15,90	15,40	0,44	0,42
Número nascidos vivos	14,30	14,00	0,40	0,60
Natimorto (%)	5,88	6,12	1,10	0,88
Mumificado (%)	3,43	2,75	0,80	0,56
IDE (dias)	5,41	5,33	0,21	0,84
Taxa de anestro (%)	2,17	8,16	0,22	0,22
Taxa de prenhez (%)	95,65	96,00	0,02	0,93
Taxa de parto (%)	91,30	86,00	0,03	0,29

ALT: fêmeas tratadas uma vez ao dia com 20 mg de altrenogest de D6 a D1 da lactação; o desmame foi considerado como D0. CON: fêmeas sem tratamento com altrenogest. CV: Coeficiente de variação; IDE: Intervalo desmame-estro.

5.3. Análise de progesterona

Os níveis plasmáticos de progesterona estão representados na Figura 8. Antes do início da suplementação com altrenogest, as concentrações plasmáticas de progesterona eram semelhantes entre os grupos experimentais ($P=0.17$). Da mesma forma, os níveis de progesterona foram semelhantes até o dia da desmama. No entanto, após o início do estro, observou-se que o uso de altrenogest durante a lactação resultou em maiores níveis de progesterona 72 h após o final estro ($P=0.04$), sendo semelhantes nos demais momentos avaliados ($P>0,05$).

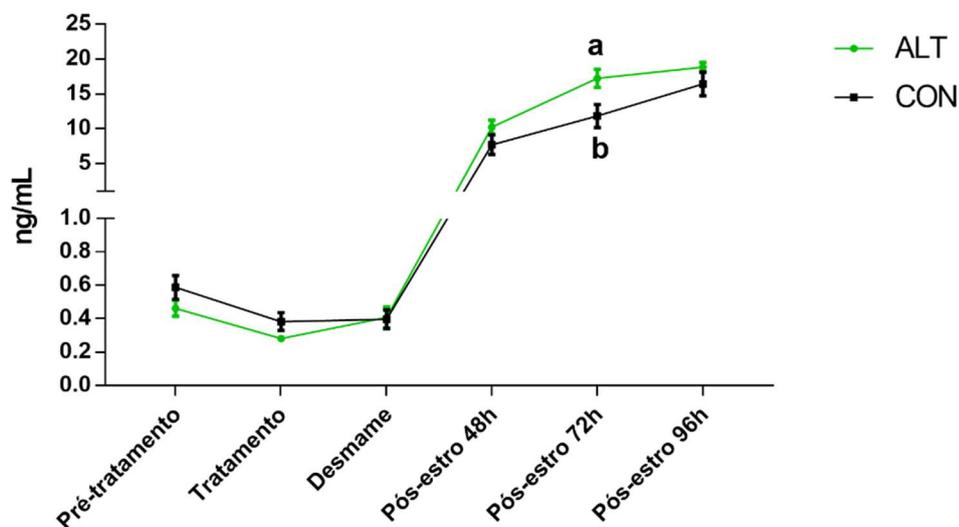


Figura 8. Níveis plasmáticos de progesterona avaliados antes e durante a suplementação com altrenogest, bem como à desmama e 48, 72 e 96 horas após o início do estro em ambos os grupos experimentais. ^{a, b} Médias com letras diferentes diferem ($P<0,05$)

5.4. Característica da leitegada

Após a alocação dos leitões em diferentes categorias de acordo com o peso ao nascimento e o sexo, observou-se que a proporção de leitões na categoria 601-800g foi maior nas porcas CON, com predominância de leitões machos (Figura 9, $P<0.05$).

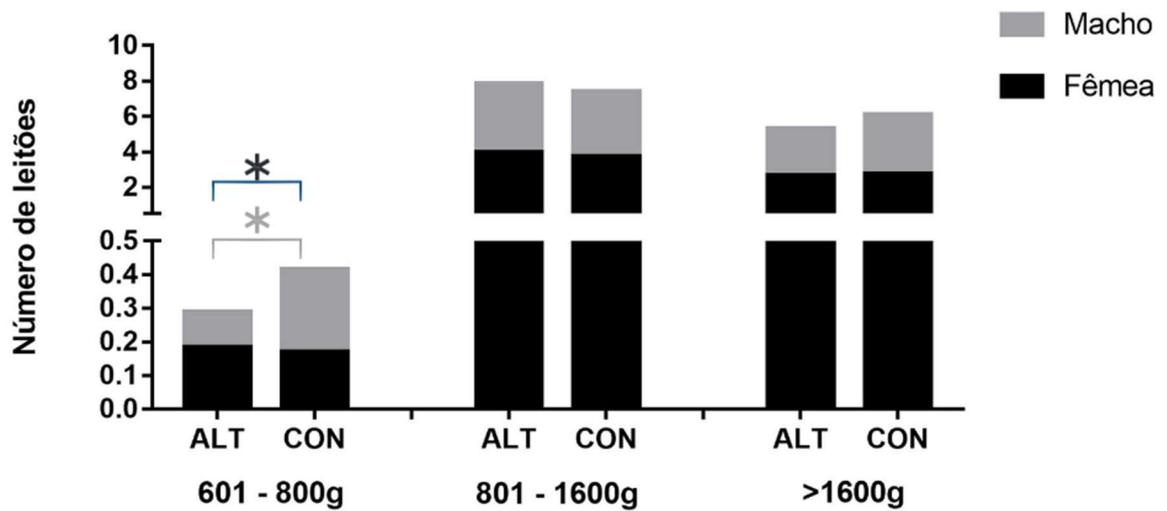


Figura 9. - Número de leitões dentro de cada categoria de peso ao nascer, segundo sexo, em porcas ALT e CON. A proporção de leitões na categoria 601-800g foi maior nas porcas CON, com predominância de leitões machos. * $P < 0.05$.

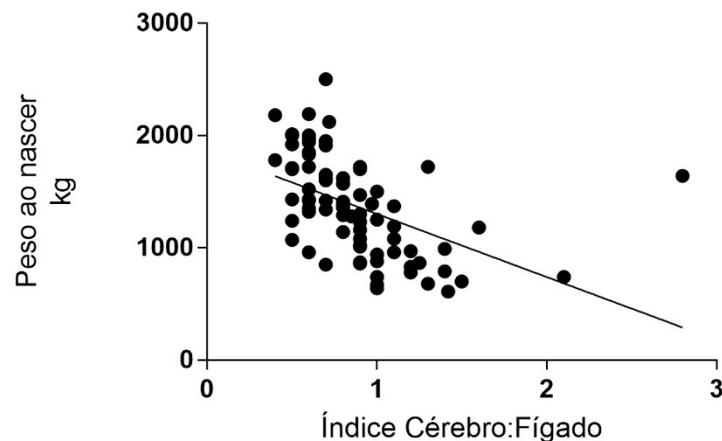
5.5. Parâmetros biométricos de natimortos

O peso dos órgãos dos leitões natimortos (pré e intra) foram apresentados na Tabela 3. Pode-se observar que tais parâmetros não foram alterados pela suplementação com o altrenogest. No entanto, o coeficiente de correlação obtido entre peso ao nascer dos natimortos e relação entre peso do cérebro e peso do fígado ≥ 1 (parâmetro que reflete a ocorrência de RIUC) foi elevado e significativo ($r = -0,69$ $p = 0,001$) sugerindo que leitões com baixo peso ao nascer teriam maiores relações entre peso do cérebro e peso do fígado, sendo portanto acometidos pela RIUC (Figura 10).

Tabela 3 - Parâmetros biométricos em natimortos oriundos de porcas primíparas tratadas (ALT) ou não (CON) com altrenogest durante a última semana de lactação

Parâmetros	ALT	CON	SEM	valor-P
Peso ao nascer, kg	1.38	1.30	0,05	0.33
Peso do cérebro, g	30.35	30.28	0,45	0.93
Peso do fígado, g	39.37	38.43	1.63	0.73
Céreb:fíg proporção	0.88	0.99	0.04	0.15
Peso rim, g	12.44	12.59	0,5	0.87
Peso coração, g	11.04	11.85	0,4	0.23
Peso pulmonar, g	33.37	32.74	1.34	0.77
Peso estômago, g	8.40	8.77	0,26	0.44
Peso intestino delgado, g	43.43	42.53	1,72	0.74
Peso intestino grosso, g	14.48	16.87	0,69	0.04

ALT: fêmeas tratadas uma vez ao dia com 20 mg de altrenogest de D6 a D1 da lactação; o desmame foi considerado como D0. CON: fêmeas sem tratamento com altrenogest. TRATAMENTO: com ou sem suplementação de altrenogest.



$$r = -0,696 ; p = 0,001$$

Figura 10. Relação cérebro:fígado entre os leitões natimortos nas diferentes faixas de peso correlação alta e significativa entre peso ao nascer e relação peso cérebro:fígado

6. DISCUSSÃO

O desempenho reprodutivo é um fator muito importante de bem-estar e econômico na suinocultura. Melhorar o desempenho reprodutivo, portanto, aumenta a eficiência econômica da produção de suínos (WANG *et al.*, 2018). Embora estudos tenham sido desenvolvidos considerando as fases de gestação (GAGGINI *et al.*, 2013; MURO *et al.*, 2018) e lactação (LOPES *et al.*, 2017; GIANLLUPI *et al.*, 2021), o tratamento com altrenogest apresenta resultados contraditórios na literatura. Van Leeuwen *et al.* (2011) observaram diminuição das

taxas de parto após o tratamento com altrenogest pós-desmame por menos de oito dias em porcas com folículos maiores ao desmame. Lopes *et al.* (2017) encontraram maior tamanho de leitegada após tratamento na lactação, enquanto Werlang *et al.* (2011) verificaram redução no tamanho da leitegada e a taxa de parto.

Os dados do nosso estudo demonstram que o tratamento de curta duração com altrenogest durante o final da lactação teve resultados semelhantes sobre o desempenho reprodutivo de primíparas. Este achado é consistente com estudo de Gianluppi *et al.* (2021) onde também não houve diferença entre os grupos para total de nascidos, nascidos vivos, peso ao nascer, taxa de parto, anestro e prenhez. Entretanto, contradiz outros estudo em que marrãs e porcas primíparas tratadas com ALT tiveram leitegadas maiores do que as não tratadas, no pós desmame (BOYER e ALMOND, 2014), na lactação (LOPES *et al.*, 2017). As evidentes diferenças nos efeitos do tratamento com altrenogest podem estar relacionadas a diferentes ordens de parição, duração de tratamento, diferenças no tamanho do folículo no início do tratamento ou alterações na dinâmica folicular durante o tratamento (VAN LEEUWEN *et al.*, 2015).

A função lútea abaixo do ideal tem sido sugerida como causa de infertilidade e estudos em suínos sugerem que as alterações na produção de progesterona no início da gestação modulam os efeitos nutricionais na fertilidade subsequente (FOXCROF *et al.* 1997; BURNS *et al.*, 1997). Os níveis de progesterona sérica nos dias -1, 3d e desmama, foi semelhante entre os grupos, esse resultado era esperado devido ao anestro lactacional que ocorre com as fêmeas suínas nesse período. Entretanto foi observado uma ascensão mais rápida na concentração plasmática de progesterona após o estro, esse aumento foi significativo a 72h, sendo maior em fêmeas do grupo tratado com altrenogest em relação ao controle. Tal resultado pode ser explicado pela melhoria na qualidade dos folículos ovulados, o que consequentemente resultaria em corpos lúteos de melhor qualidade e aumento na produção de progesterona. Esses achados corroboram com os encontrados por Van de Bread (2000) em que a concentração média de progesterona entre 24 e 250 h após o pico de LH foi positivamente correlacionada a sobrevivência embrionária e com Almeida *et al.* (2000) que encontraram relação de mortalidade embrionária e baixos níveis de progesterona 48 e 72h após o final estro. Entretanto, dentro dos limites alcançados por esta revisão, não se teve conhecimento de outros modelos experimentais semelhantes na lactação que avaliaram os níveis de progesterona plasmática no pós estro.

O baixo peso ao nascimento está relacionado a altas taxas de mortalidade neonatal (AZZAM *et al.*, 1993; LOPES *et al.*, 2017). No presente estudo, os resultados mostram que houve uma redução no número de leitões nascidos na faixa de 600- 800g no grupo tratamento em relação ao grupo controle. Esse efeito foi mais evidenciado nos machos indicando um

dismorfismo sexual, um trabalho de Reis et. al. 2020 demonstrou que os fetos machos demandam de maior aporte nutricional para o pleno desenvolvimento e são mais susceptíveis a mortalidade em gestações que apresentam RIUC. Nossos achados indicam que o altrenogest favoreceu o desenvolvimento dos machos e pode ser usado para reduzir o número de nascidos na faixa de peso de 600 a 800, que é crítica para a sobrevivência do leitão. Outros estudos desenvolvidos durante a lactação utilizando a mesma dose 20 mg, mas períodos de tratamento distintos; seja 6 dias, terminando 2 dias antes do desmame (LOPES *et al.*, 2017) ou tratadas nos últimos sete dias de lactação (GIANLLUPI *et al.*, 2021), não foram avaliaram parâmetros semelhantes.

A restrição intrauterina de crescimento afeta negativamente o crescimento pós-natal (WU *et al.*, 2017), o que representa um grande problema para os sistemas de produção de suínos. Os resultados do presente estudo demonstraram a correlação alta e significativa entre peso ao nascer e relação peso cérebro:figado dos natimortos, sugerindo que leitões com baixo peso ao nascer seriam mais acometidos pela RIUC. Assim sendo, como a suplementação de altrenogest reduz a incidência de leitões nascidos na faixa de 600 a 800 g, nossos dados sugerem, de maneira inédita e indireta, que o tratamento com altrenogest minimiza a incidência de RIUC, pois reduz o nascimento de leitões nessa faixa de peso.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tomados em conjunto, os presentes resultados sugerem benefícios da suplementação de altrenogest em um tratamento de curta duração durante 6 dias na última semana de lactação. Tais benefícios são demonstrados por meio da redução na proporção de leitões com restrição intrauterina de crescimento, o que certamente poderia aumentar sobremaneira a produção de animais mais viáveis e com desempenho pós-natal adequado, minimizando perdas financeiras para o produtor.

7.1. Perspectivas

Para estudos futuros um subgrupo de fêmeas primíparas (controle e tratadas) foram eutanasiadas no momento da detecção do estro para coleta de ovários, útero e tubas uterinas. Serão feitas análises macroscópicas e histomorfométricas para melhor elucidar o efeito da suplementação do altrenogest sobre essas estruturas.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALGRIANY, O.; BEVERS, M.; SCHOEVERS, E.; COLENBRANDE, B.; DIELEMAN, S. Follicle size-dependent effects of sow follicular fluid on in vitro cumulus expansion, nuclear maturation and blastocyst formation of sow cumulus oocytes complexes. **Theriogenology**, v. 62, n. 8, p. 1483-1497, 2004.

ALMEIDA, F.R.C.L.; KIRKWOOD, R.N.; AHERNE, F.X.; FOXCROFT, G.R. Consequences of different patterns of feed intake during the estrous cycle in gilts on subsequent fertility. **Journal of Animal Science**, v. 78, n. 6, p. 1556-1563, 2000.

ALVARENGA, A.L.N.; CHIARINI-GARCIA, H.; CARDEAL, P.C.; MOREIRA, L.P., FOXCROFT, G.R., FONTES D.O., ALMEIDA F.R.C.L. Intra-uterine growth retardation affects birthweight and postnatal development in pigs, impairing muscle accretion, duodenal mucosa morphology and carcass traits. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 25, p.387-395, 2013.

ANTOLÍN, J.R.; NICOLAS, L.; CUEVAS, E.; BRAVO, I.; CASTELAN, F.; GOMEZ, M.M. Morphological characteristics of the cervix in domestic sows. **Anat. Sci. Int.**, v.87, p.195-202, 2012.

BOLAND, M. P. Control of oestrus in primiparous sows. **Theriogenology**, v.19, p. 377-384, 1983.

BORTOLOZZO, F. P. *et al.* **A fêmea suína gestante**. Porto Alegre: Pallotti, 2007.

BORTOLOZZO, F.P.; MELLAGI, A.P.G.; MENEGAT, M.B.; MALLMANN, A.; BERNARDI, M.L.; WENTZ, I. Perspectivas atuais da inseminação artificial em tempo fixo em suínos. **Pork world: Revista do suinocultor moderno**. Campinas. vol. 15, n. 96, p. 54-55, 2016.

BOYER, P.E.; ALMOND, G.W. Use of altrenogest at weaning in primiparous sows. **Journal of Swine Health and Production**, v. 22, n. 3, p. 134-137, 2014.

BRÜSSOW, K. P.; SCHNEIDER, F.; KANITZ, W.; RATKY, J.; KAUFFOLD, J.; WÄHNER, M. Studies on fixed-time ovulation induction in the pig. *In: Control of Pig Reproduction VIII*. Alberta. Nottingham University Press, p. 187-198, 2009.

CASSAR, G. Hormonal control of pig reproduction. *In: London Swine Conference*, 2009, Anais... Londres: University of Guelph, p.137-139, 2009.

CLOWES, E.J.; AHERNE, F.X.; FOXCROFT, G.R. Effect of delayed breeding on the endocrinology and fecundity of sows. **Journal of Animal Science**. v. 72, n. 2, p.283-291, 1994.

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

DOUGLAS, S. L.; Edwards, A.; Sutcliffe, E.; Knap, P.W.; Kyriazakis, E.U. Identification of risk factors associated with poor lifetime growth performance in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 91, n. 9, p. 4123-4132, 2013.

DYCE, K. M. **Tratado de anatomia veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

FERNÁNDEZ, L.; DÍEZ, C.; ORDÓÑEZ, J.M.; CARBAJO, M. Reproductive performance in primiparous sows after postweaning treatment with a progestagen. **Journal of Swine Health and Production**, v. 13, n. 1, p. 28-30, 2005.

FOXCROFT, G. R. Mechanisms mediating nutritional effects on embryonic survival in pigs. **Journal of Reproduction and Fertility-Supplements**, n. 52, p. 47-62, 1997.

FURTADO, C.S.D.; MELLAGI, A.P.G.; CYPRIANO, C.R.; GAGGINI, T.; BERNARDI, M.L.; WENTZ, I.; BORTOLOZZO, F.P. Influência do peso ao nascimento e de lesões orais, umbilicais ou locomotoras no desempenho de leitões lactentes. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 40, n. 4, p. 1-7, 2012.

GIANLUPPI, R.D.A.; LUCCA, M.S; QUIRINO, M.; MELLAGI, A.P.G.; ULGUIM, R.R.; BORTOLOZZO F.P. Altrenogest treatment during the last week of lactation on ovarian traits and subsequent reproductive performance of primiparous and multiparous sows. **Theriogenology**, v. 176, p. 122-127, 2021.

GONDRET, F.; LEFAUCHEUR, L.; LOUVEAU, I.; LEBRET, B.; PICHODO, X.; LE COZLER, Y. Influence of piglet birth weight on postnatal growth performance, tissue lipogenic capacity, and muscle histological traits at market weight. **Livestock Production Science**, v. 93, n. 2, p. 137-146, 2005.

HAFEZ, B; HAFEZ, E. S.; BARNABE, R. C. **Reprodução animal**. 6.ed. São Paulo: Manole, 2004.

HAZELEGER, W.; SOEDE, N. M.; KEMP, B. The effect of feeding strategy during the pre-follicular phase on subsequent follicular development in the pig. **Domestic animal endocrinology**, v. 29, n. 2, p. 362-370, 2005.

HERPIN, P.; DAMON, M.; LE DIVIDICH, J. Development of thermoregulation and neonatal survival in pigs. **Livestock production science**, v. 78, n. 1, p. 25-45, 2002.

KEMP, B.; WIENTJES, A.; VAN LEEUWEN, J.; HOVING, L.; SOEDE, N. Key factors to improve production and longevity of primiparous sows. *In: SINSUI*, 6, 2011, Porto Alegre, RS. Anais ... Porto Alegre, RS: SINSUI, 2011. p.13-22.

KIRKWOOD, R. N.; SMITH, W. C.; LAPWOOD, K. R. Influence of oral administration of allyl trenbolone on subsequent litter size of primiparous sows. **New Zealand Journal of Experimental Agriculture**, v. 14, n. 4, p. 477-480, 1986.

KÖNING, H.E.; LIEBICH, H.G. **Anatomia dos animais domésticos**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

KNAUER, M.T.; BAITINGER, D. J. The sow body condition caliper. **Applied engineering in agriculture**, v. 31, n. 2, p. 175-178, 2015.

KOKETSU, Y.; TANI, S.; IIDA, R. Factors for improving reproductive performance of sows and herd productivity in commercial breeding herds. **Porcine health management**, v. 3, n. 1, p. 1-10, 2017.

KOUTSOTHEODOROS, F.; HUGHES, P.E.; PARR, R.A.; DUNSHEA, F.R.; FRY, R.C.; TILTON, J.E. The effects of post-weaning progestagen treatment (Regumate) of early-weaned primiparous sows on subsequent reproductive performance. **Animal reproduction science**, v. 52, n. 1, p. 71-79, 1998.

LOPES, T. P.; BOLARÍN, A.; MARTÍNEZ1, E.A.; ROCA, J. Altrenogest treatment before weaning improves litter size in sows. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 52, p. 75-77, 2017.

MARTINAT-BOTTÉ, F.; BARITEAU, F.; FORGERITY, Y.; MACAR, C.; POIRIER, P.; TERQUI, M. Control of reproduction with a progestagen altrenogest (Regumate) in gilts and at weaning in primiparous sows: Effect on fertility and litter size. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 29, n. 4, p. 362-365, 1994.

MARTINAT-BOTTÉ, F.; BARITEAU, F.; FORGERITY, 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.

MELLAGI, A.P.G.; PANZARDI, A.; BIERHALS, T.; GHELLER, N.B.; BERNARDI, M.L., WENTZ, I.; BORTOLOZZO, F.P.. Efeito da ordem de parto e da perda de peso durante a lactação no desempenho reprodutivo subsequente de matrizes suínas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, p. 819-825, 2013.

MONNIAUX, D. Driving folliculogenesis by the oocyte-somatic cell dialog: Lessons from genetic models. **Theriogenology**, v. 86, n.1, p. 41-53, 2016.

MORROW, W.E.M.; LEMAN, A.D.; MARSH, W.E.; WILLIAMSON, N.B.; MORRISON, R.B.; ROBINSON, R.A.. An epidemiological investigation of reduced second-litter size in sows. **Preventive Veterinary Medicine**. v. 12, p. 15-26, 1992.

MUNS, R.; NUNTAPAITOON, M.; TUMMARUK, P. Non-infectious causes of pre-weaning mortality in piglets. **Livestock Science**, v. 184, p. 46-57, 2016.

NARDOZZA, L.M.M.; ARAUJO JÚNIOR, E.; BARBOSA, M.M.; CAETANO, A.C.R.; LEE, D.J.R.; MORON, A. F. 2012. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 286, p. 1-13, 2012.

PATTERSON, J.; WELLEN, A.; HAHN, M.; PASTERNAK, A.; LOWE, J.; DEHAAS, S.; KRAUS, D.; WILLIAMS, N.; FOXCROFTET, G. Responses to delayed estrus after weaning in sows using oral progestagen treatment. **Journal of animal science**, v. 86, n. 8, p. 1996-2004, 2008.

PRESOTTO, L.P.; HENSEL, C.; REMPEL, J.L.; ALVES, J.M.S.; RITZEL, LI., LOCATELLI, L.M. INFERTILIDADE SAZONAL EM SUÍNOS: O QUE SABEMOS E COMO MINIMIZAR O PROBLEMAS. **Revista Inovação: Gestão e Tecnologia no Agronegócio**, v. 1, n. 1, p. 142-148, 2022.

QUESNEL, H.; PASQUIER, A.; MOUNIER, A.M.; PRUNIER, A. Feed restriction in cyclic gilts: gonadotrophin-independent effects on follicular growth. **Reproduction Nutrition Development**, v. 40, n. 4, p. 405-414, 2000.

QUESNEL, H. Nutritional and lactational effects on follicular development in the pig. **Control of pig reproduction VIII**, v. 8, p. 121-134, 2009.

QUESNEL H. & PRUNIER A. Endocrine bases of lactational anoestrus in the sow. **Reproduction and Nutrition Development**, v. 35, p. 395-414, 1995.

QUINIYOU, N.; DAGORN, J.; GAUDRÉ, D. Variation of piglets' birth weight and consequences on subsequent performance. **Livestock production science**, v. 78, n. 1, p. 63-70, 2002.

RAVAGNANI, Gisele Mouro. Avaliação da concentração plasmática de progesterona e eficiência do dispositivo intravaginal de liberação lenta de progesterona na sincronização do estro em marrãs. 2019. PhD Thesis. Universidade de São Paulo.

ROSS, M. H.; PAWLINA, W. **Histologia**: texto e atlas: em correlação com biologia celular e molecular. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, p. 983, 2016.

ROMANELLI, A; DIEGUEZ, S.N.; SORACI, A.L. Dietary Amino Acid Supplementation and its Relationship with Placental and Fetal Growth in Pigs. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, v.18, n. 7; p. 215-226, 2020.

SCHENKEL, A. C.; BERNARDI, M. L.; WENTZ, I.; BORTOLOZZO, F. P. Quais as principais características das fêmeas que manifestam a síndrome do segundo parto. **Acta scientiae veterinariae**. Porto Alegre, RS, 2007.

SCHENKEL, A. C.; BERNARDI, M.L.; BORTOLOZZO, F.P.; WENTZ, I. Body reserve mobilization during lactation in first parity sows and its effect on second litter size. **Livestock Science**, v. 132, n. 1-3, p. 165-172, 2010.

SECCO, P.M.; MOYA, C.F SECCO. Anatomia e fisiologia reprodutiva da fêmea suína: uma revisão. In OELKE, C.A. (org.). **Suinocultura e Avicultura do básico a zootecnia de precisão**. Guarujá: Científica, 2021. p. 42-55.

SENGER, P.L. **Pathways to Pregnancy and Parturition**. 3. ed. Washington: Current Conceptions - Inc., 2012.

SHARMA, D.; SHASTRU, S.; FARAHBAKHSH, N.; SHARMA, P. Intrauterine growth restriction – part 1. **J Matern Fetal Neonatal Med**. v.24, p. 3977-3987, 2016.

SOEDE, N.M; LANGENDIJK P.; KEMP, B. Reproductive cycles in pigs. **Anim. Reprod. Sci.**, v.124, n.3-4, p.251-258, 2011.

SOEDE, N.M.; NISSEN, A.K.; KEMP, B. Timing of insemination relative to ovulation in pigs: effects on sex ratio of offspring. **Theriogenology**, v.53, n.4, p.1003-1011, 2000.

SOEDE, M.N.; HOVING, L.L.; VAN LEEUWEN, J.J.J. Suboptimal reproductive performance of second parity sows; causes, consequences and use of post-waning altrenogest. In: *Proceedings of the 22nd International Pig Veterinary Society Congress, Jeju, Korea*, 10-13 June 2012. p. 57-62, 2012.

TEAM, R. Core. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org/> 2013.

THAKER, M.Y.C.; BILKEI, G. Lactation weight loss influences subsequent reproductive performance of sows. **Animal Reproduction Science**. v.88, 309-318, 2005.

THITACHOT, K.; SIRINOPWONG, V.; SEEMUANG, V.; RATCHATASRIPRASERT, A.; KIRKWOOD, R.N.; AM-IN, N. Influence of Backfat Thickness and the Interval from Altrenogest Withdrawal to Estrus on Reproductive Performance of Gilts. **Animals**, v.11, p. 1348, 2021.

TONIOLLI, A.A.; CORTEZ, R. Aspectos fisiológicos e hormonais da foliculogênese e ovulação em suínos. **Rev. Bras. Reprod. Anim.**, v.36, n.3, p.163-173, 2012.

VAN RENS, B.T.T.M.; DE KONING, G.; BERGSMA, R.; VAN DER LENDE, T. Prewaning piglet mortality in relation to placental efficiency. **Journal of Animal Science**, v. 83, n. 1, p. 144-151, 2005.

WANG, J.; FENG, C.; Liu, T.; SHI, M.; WU, G. Physiological alterations associated with intrauterine growth restriction in fetal pigs: causes and insights for nutritional optimization. **Molecular Reproduction and Development**, v. 84, n. 9, p. 897-904, 2017.

WENTZ, I.; GAVA, D.; BORTOLOZZO, F.P. Hormonioterapia como ferramenta no manejo reprodutivo dos suínos. In: *Congresso Brasileiro de Veterinários Especialistas em Suínos (ABRAVES)*, 13., 2007, Florianópolis. *Anais*. p. 139-154, 2007.

WERLANG, R.F.; ARGENTI, L.E.; FRIES, H.C.C; BERNARDI, M.L., WENTZ, I; BORTOLOZZO, F.P. Effects of Breeding at the Second Oestrus or After Post-Weaning Hormonal Treatment with Altrenogest on Subsequent Reproductive Performance of Primiparous Sows. **Reprod Dom Anim**, v. 46, p. 818-823, 2011.

WU, G.; BAZER, F. W.; WALLACE, J. M.; SPENCER, T.E. Intrauterine growth retardation: Implications for the animal sciences. **Journal of Animal Science**, v. 84, n. 9, p. 2316-2337, 2006.

XIAO, H. *et al.* Pharmacokinetics of altrenogest in gilts. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 42, n. 6, p. 660-664, 2019.

ZAK, L.J.; XU, X.; HARDIN, R.T.; FOXCROFT, G.R. Impact of different patterns of feed intake during lactation in the primiparous sow on follicular development and oocyte maturation. **J Reprod Fertil**. v.110, n 1, p. 99-106, 1997.

ZAK, L.J.; COSGROVE, J.R; AHERNE, F.X.; FOXCROFT, G.R. Pattern of feed intake and associated metabolic and endocrine changes differentially affect postweaning fertility in primiparous lactating sows. **Journal of Animal Science**, v. 75, n. 1, p. 208-216, 1997.

9. ANEXOS

Anexo 1. Certificado do protocolo CEUA da Universidade Federal de Minas Gerais.

 <p>UFMG</p>	<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS</p> <p>CEUA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS</p>
<p>Prezado(a):</p>	
<p>Esta é uma mensagem automática do sistema Solicite CEUA que indica mudança na situação de uma solicitação.</p>	
<p>Protocolo CEUA: 37/2020 Título do projeto: Suplementação de altrenogest em porcas primíparas ao final da lactação e seus efeitos sobre o desenvolvimento folicular, taxa de prenhez e tamanho de leitegada Finalidade: Pesquisa Pesquisador responsável: Fernanda Radicchi Campos Lobato de Almeida Unidade: Instituto de Ciências Biológicas Departamento: Departamento de Morfologia</p>	
<p>Situação atual: Decisão Final - Aprovado</p>	
<p>Aprovado COM RECOMENDAÇÃO na reunião "on line" do dia 27/04/2020. Recomendação: "O presente certificado de aprovação contempla a eutanásia de apenas 5 fêmeas por grupo experimental (de acordo com o n amostral presente nas observações) – caracterizando eutanásia de 10 fêmeas no total". Validade: 27/04/2020 à 26/04/2025.</p>	
<p>Belo Horizonte, 27/04/2020.</p>	
<p>Atenciosamente,</p>	
<p>Sistema Solicite CEUA UFMG https://aplicativos.ufmg.br/solicite_ceua/</p>	
<p>Universidade Federal de Minas Gerais Avenida Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha Unidade Administrativa II – 2º Andar, Sala 2005 31270-901 – Belo Horizonte, MG – Brasil Telefone: (31) 3409-4516 www.ufmg.br/bioetica/ceua - cetea@prpq.ufmg.br</p>	