

**ALTERNATIVAS PARA SUBSTITUIÇÃO DO USO DE IMPLANTES VAGINAIS DE
PROGESTERONA NA INSEMINAÇÃO ARTIFICIAL EM TEMPO FIXO EM
BOVINOS**

*(Alternatives for replacing the use of vaginal progesterone implants in the Fixed Time
Artificial Insemination in cattle)*

**CEREZETTI, Marcela Bortoletto¹; BERGAMO, Larissa Zamparone^{2*}; COSTA,
Camila Bortoliero³; SILVA, Camila Bizarro da⁴; SENEDA, Marcelo Marcondes⁵**

1. Mestranda em Clínicas Veterinárias, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil.
2. Doutoranda em Ciência Animal na área de Reprodução de Grandes Animais, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil.
3. Doutoranda em Farmacologia e Biotecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências, Departamento de Farmacologia, Botucatu, SP, Brasil.
4. Doutora em Ciência Animal na área de Reprodução de Grandes Animais, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil.
5. Professor Doutor, Departamento de Clínicas Veterinárias, Laboratório de Reprodução Animal, Centro de Ciências Agrárias, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil.

*Autor para correspondência: larissabergamo1@hotmail.com

Artigo enviado em: 03/10/2018, aceito para publicação em 20/02/2019

DOI: <http://dx.doi.org/10.4025/revcivet.v6i2.44851>

RESUMO

A progesterona (P4) é um dos principais hormônios responsáveis pela ciclicidade reprodutiva e atua na manutenção da gestação em vacas. Esse hormônio caracteriza-se pela rápida metabolização, o que leva a necessidade de disponibilizá-lo de forma lenta a fim de mimetizar sua liberação fisiológica. Diferentes dispositivos de liberação dos progestágenos associados à aplicação de ésteres de estrógeno são utilizados com frequência em protocolos para sincronizar as ondas foliculares e ovulação. Entre os dispositivos liberadores de progestágenos, o mais utilizado é o intravaginal, sendo disponíveis outras alternativas de dispositivos como o auricular, oral, injetável e o adesivo transdérmico. Dessa forma, conhecer as alternativas de implantes de P4 é importante para garantir a eficiência dos protocolos reprodutivos, assim como o bem-estar animal e o desenvolvimento de novos dispositivos de P4. O objetivo dessa revisão é descrever as principais alternativas de implantes de progesterona utilizados na inseminação artificial em tempo fixo (IATF) bem como suas vantagens e desvantagens.

Palavras chaves: biotecnologia; dispositivos de progesterona; reprodução animal; IATF.

ABSTRACT

The Progesterone (P4) is one of the main hormones for the recovery of reproductive energy and acts in the maintenance of pregnancy in cows. This hormone is characterized by rapid metabolism, which makes it necessary for the availability of slow form to mimic its physiological release. Different progestogen releasing

devices associated with estrogen applications are frequently appearing in protocols to synchronize as follicular waves and ovulation. Among the progestogen releasers, the intravaginal is the most used, the alternatives such as the auricular, oral, injectable, and the transdermal patch. In this way, progesterone is one of the main hormones responsible for the reproductive cycle of cows and maintenance of pregnancy, knowing the alternatives of progesterone (P4) implants is important to ensure efficiency in reproductive protocols, as well as animal welfare and to develop new P4 devices. The objective of this review is to describe the main alternatives of progesterone implants used in fixed-time artificial insemination (TAI) as well as its advantages and disadvantages.

Keywords: biotechnology; progesterone device; animal reproduction; TAI.

INTRODUÇÃO

O conceito de suplementar com progesterona (P4) visando sincronizar o estro em bovinos é utilizado desde a década de 1970. A P4 diminui a liberação do hormônio luteinizante (LH), inibindo a ovulação, consequentemente quando retirado ocorre a queda gradual das concentrações de P4, o que permite a maturação folicular e a ovulação. Esse hormônio também apresenta rápida metabolização, por isso diferentes formulações e vias de administração desse hormônio foram desenvolvidas (MAULEON, 1974).

Dessa forma, a biotecnologia reprodutiva que utiliza dispositivo de P4 no protocolo de sincronização de estro e ovulação é a Inseminação Artificial em Tempo Fixo (IATF; MAPLETOFT, 2003), que no Brasil corresponde a 77% do total de inseminações realizadas (13,7 milhões). A IATF melhora a eficiência reprodutiva dos rebanhos por permitir a concentração das gestações no início da estação de

monta (EM) e acrescentar de 8% a 10 % o número de fêmeas bovinas gestantes ao término da EM (BARUSELLI, 2016). Os dois protocolos mais utilizados na IATF são à base de gonadotrofinas (GNRH) ou estradiol (E2), junto ao dispositivo de P4 (BÓ E BARUSELLI, 2014). Porém, a associação dos hormônios P4 e E2 demonstram uma melhor sincronização da onda de crescimento folicular (SALES et al., 2012). Além disso, a prescrição e aplicação de E2 e/ou GNRH em animais de produção depende da legislação dos países (BÓ E BARUSELLI, 2014).

Entre os dispositivos de liberação de progesterona utilizados na IATF está o intravaginal e um dos maiores obstáculos em utilizá-lo é a possibilidade de induzir vaginites em fêmeas bovinas (KESLER, 2002). Segundo Kajaysri et al. (2017), das 20 vacas que receberam do implante intravaginal de progesterona (CIDR®; Pfizer Animal Health), 15% das novilhas apresentaram vaginite no dia 7 do protocolo de IATF.

Fixo em bovinos

A infecção do epitélio vaginal pode favorecer a inflamação e contaminação do endométrio uterino, o que pode levar o animal a desenvolver endometrite (WALSH et al., 2008). A reutilização do dispositivo intravaginal também é um aspecto importante, visto que, pode transmitir doenças como Rinotraqueíte Infecciosa dos Bovinos (IBR) e Diarreia Viral Bovina (BVD), as quais levam à consideráveis perdas econômicas (JUNQUEIRA E ALFIERI, 2006). Por isso, vias alternativas de administração têm se mostrado importantes com o intuito de melhorar o bem-estar animal, garantindo a saúde das fêmeas e o maior sucesso do protocolo.

Outras vias de aplicações encontradas na literatura abrange os implantes auriculares, suplementação via oral (BARUSELLI et al., 2004), solução injetável (MOROTTI et al., 2013) e adesivo transdérmico (KAJAYSRI et al., 2017). Dessa forma, o objetivo dessa revisão é descrever as alternativas disponíveis no mercado, como forma de substituição ao método convencional e popularmente utilizado.

DESENVOLVIMENTO

Progesterona

A progesterona é um hormônio derivado da molécula de colesterol e sua

secreção ocorre nas células luteínicas, placenta e também na glândula adrenal (HAFEZ, 1995). O corpo lúteo (CL) produz progesterona no início do ciclo estral em animais domésticos, como os bovinos, equinos, caprinos e ovinos (DIAZ et al., 2002). Estão envolvidos na produção da P4 enzimas de clivagem da cadeia lateral do colesterol (CYP11A1), a qual converte o colesterol em pregnolona, seguida da enzima 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase (HSD3B) que converte a pregnolona em P4. Contudo, para a produção de P4 há a dificuldade do colesterol em entrar na membrana mitocondrial, na qual está localizada a enzima CYP11A1 para produção de pregnolona. Esse transporte é realizado através da regulação da produção de uma proteína de transporte chamada de proteína reguladora aguda esteroideogênica (StAR). Assim, a sequência de produção da P4 pode ser resumida em todo mecanismo para o transporte do colesterol para o interior da membrana mitocondrial realizado pela StAR. Já a ação da enzima CYP11A1 transforma colesterol em pregnolona e a conversão da pregnolona em P4 é realizada pela HSD3B (NASCIMENTO et al., 2013).

Outros fatores importantes relacionados à P4 em bovinos são as diferenças reprodutivas entre as raças de

Fixo em bovinos

animais *Bos taurus taurus* e *Bos taurus indicus*. Essas diferenças são descritas em relação à concentração dos esteroides na circulação sanguínea (como a P4), função ovariana, influência da ingestão de alimentos e diferenças na produção *in vitro* de embriões. Os animais *Bos taurus indicus* apresentam contagem de folículos antrais (CFA), insulina circulante, fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), número de folículos recuperados, porcentagens de oócitos viáveis e número de blastocistos maiores quando comparado aos animais *Bos taurus taurus*. Os animais *Bos taurus taurus* possuem maior diâmetro do folículo ovulatório e volume máximo de CL maior (SARTORI et al., 2016), além disso, a concentração de P4 na corrente sanguínea está vinculada ao metabolismo hepático e a sua produção pelo CL. Por isso, em vacas de alta produção leiteira (*Bos taurus taurus*) ocorre uma metabolização rápida da P4 devido ao grande *cleance* hepático (NASCIMENTO et al., 2013).

Entre as funções da P4 endógena estão preparar o endométrio para sustentar uma provável gestação de modo a permitir o desenvolvimento do concepto (BINELLI, 2001). Assim, promove alterações uterinas além de sua atividade estar vinculada ao crescimento do embrião (CARTER et al., 2008), inibindo ainda a expressão do estro

e bloqueando a ovulação do folículo dominante (QUEZADA-CASASOLA et al., 2014). Desse modo, a P4 e seus análogos sintéticos, as progestinas sintéticas, como Noretindrona, Levonorgestrel, Acetato de Medroxiprogesterona entre outras, podem ter diversas aplicações na reprodução (VASCONCELOS et al., 2009).

Protocolos de IATF

Os protocolos de IATF surgiram com intuito de melhorar a genética dos animais e fazer o uso em larga escala dessa biotecnologia reprodutiva sem a necessidade de identificação do cio, facilitando o manejo dos animais. Na última década, houve um considerável aumento na utilização desses protocolos, principalmente na América do Norte. Esse aumento foi mais significativo em rebanhos bovinos com aptidão leiteira e na América do Sul em bovinos de corte. Entre os protocolos de IATF, os dois principais são à base de gonadotrofinas (GNRH) ou estradiol (E2), ambos associados ao dispositivo de P4 (BÓ E BARUSELLI, 2014). Entretanto os protocolos hormonais que utilizam P4 e E2 resultam em uma melhor sincronização da onda de crescimento folicular (SALES et al., 2012).

A indicação de um desses dois protocolos também está vinculada a permissão do uso de E2 ou GNRH em

Fixo em bovinos

animais de produção devido à legislação proposta por cada país. Os protocolos a base de GNRH são empregados na América do Norte e Europa, enquanto na América do Sul são mais utilizados protocolos a base de E2. Essa diferença se deve a restrição de países do continente Europeu e América do Norte, os quais não permitem legalmente o uso do E2 em animais de produção (BÓ E BARUSELLI, 2014). Os dois principais ésteres de estradiol utilizados em protocolos de IATF são o Benzoato de Estradiol (BE) e o Valerato de Estradiol (VE), sendo que o tempo de meia vida deles são diferentes, o VE tem a meia vida mais longa em relação ao BE (WILLIAMS E STANCEL, 1996).

Os diferentes protocolos de IATF foram elaborados de acordo com as categorias animais para atingir alta eficiência reprodutiva, diminuir manejo e custos (SALES et al., 2012). Dessa maneira, o principal objetivo do dispositivo de P4 é realizar a liberação lenta da molécula de P4, fazer *feed back* negativo com o estrógeno presente nos folículos dominantes levando-os a atresia. Várias formas de aplicação também foram desenvolvidas como implante auricular, intravaginal, suplementação via oral (BARUSELLI et al., 2004), solução injetável (MOROTTI et al., 2013) e

adesivo transdérmico (KAJAYSRI et al., 2017).

Fontes exógenas de progesterona

Intravaginal

Atualmente, estão disponíveis no mercado os implantes de CIDR® (WILTBANK E PURSLFEY, 2014), FertilCare 1200® (Vallée, Brazil; BARBUIO et al., 2016), Sincrogest® (Ourofino Saúde Animal, Cravinhos- SP, Brasil; MINGOTI et al., 2016), Primer® (Tecnopec; ELLIFF et al., 2017), DIB® (Zoetis, Campinas, São Paulo; BRUNORO et al., 2017), e PROCICLAR® (CEVA, Brasil; ZANATTA et al., 2018).

Quando introduzido o implante, a difusão do hormônio deve ocorrer de forma a ser transferido pelo contato com a mucosa vaginal e chegar a circulação sanguínea (KISER et al., 2012). As concentrações plasmáticas de P4 devem aumentar rapidamente e manter-se numa concentração acima de 2ng/mL até a remoção do implante (RATHBONE E BURKE, 2012). O tempo de permanência do dispositivo são de 7 dias, variando entre os protocolos. Segundo Maio e colaboradores (2008), no estudo com novilhas Nelore que foram submetidas a ovariectomia, relataram que o pico de P4 no plasma ocorreu 24 horas após a introdução do implante intravaginal (Sincrogest®, Ourofino Saúde Animal,

Fixo em bovinos

Cravinhos – SP, Brasil) com queda gradativa até 216 horas, quando atingiu nível 0 ng/mL.

O dispositivo CIDR® (Pharmacia Animal Health, United States) é inserido através de um aplicador, apresentando uma porção localizada na parte interna da vagina e outra porção que fica externa da vagina para facilitar a remoção do dispositivo (MAPLETOFT et al., 2003). Entretanto, a desvantagem desse tipo de dispositivo é a inflamação causada no epitélio vaginal, causando uma irritação que pode levar a uma descarga vaginal de muco clara, turva, amarelada ou com sangue, a qual é visualizada, geralmente, no momento da retirada do implante (KESLER, 2002), podendo ainda causar infecção na vagina e útero (FISCHER et al., 2012). Apesar das descargas purulentas não comprometerem as taxas de prenhez, evitar essa condição é importante devido ao bem-estar animal e à saúde do rebanho (GRAAFF E GRIMARD, 2017).

Auricular

A molécula de progesterona aplicada no implante auricular é o 17 α -acetoxi-11 β -metil-19-norpreg-4-en-3,30diona (Norgestomet). Esse implante consegue inibir o pico pré ovulatório de LH e a manifestação do estro, por isso é utilizado nos protocolos de IATF

(ALMEIDA et al., 2006), porém o produto não está mais disponível no mercado.

O percentual de animais que manifestam estro varia entre de 77-100%, entretanto a taxa de concepção pode variar entre de 33 a 68% (ODDE, 1990). Segundo Sá Filho e colaboradores (2010), a aplicação de implantes auriculares liberadores de Norgestomet e administração de gonadotrofina coriônica equina (eCG) no dia da retirada do implante, aumentou a taxa de crescimento do folículo dominante entre dia 9 a 11 do protocolo ($1,53 \pm 0,1 \times 0,48 \pm 0,1$ mm/d; $P < 0,0001$), número de ovulações ($80,8\% \times 50,0\%$; $P = 0,02$) e prenhez ($51,7\% \times 33,8\%$; $P = 0,002$) em vacas de corte da raça Nelore no pós-parto.

O implante auricular de silicone comercial a base de Norgestomet é conhecido como Crestar® (Akzo NobelLtda - Divisão Intervet), o qual contém um implante auricular com 3 mg de Norgestomet e outra porção injetável de 3 mg da mesma molécula com 5 mg de VE. No estudo que comparou o uso de implantes Crestar® novos e reutilizados, junto ao BE ou VE na IATF, resultaram em 49,5% (BE) e 47,5% (VE) de taxa de prenhez em fêmeas da raça Nelore primíparas e múltiparas (ALMEIDA, 2006). Kesler e colaboradores (1995) relataram que o dispositivo de silicone

Fixo em bovinos

comparado ao implante hidrônico sincro-mate-B, apresenta a forma de liberação mais homogênea da molécula do Norgestomet e melhores resultados em boas taxas de prenhez relação à prenhez *in vivo* (44% sincro-mate-B x 53% dispositivo de silicone; $P < 0,01$).

Barbuio et al. (2016) relataram que não houve diferença ($P > 0,05$) na taxa de prenhez em vacas da raça Nelore em lactação utilizando implante Crestar® (MSD Saúde Animal, Brasil) novo em protocolos IATF de 8 (60%) ou 9 (63%) dias de permanência do dispositivo e também não houve diferença entre a taxa de prenhez do Crestar® já utilizado por 8 dias (47%) e 9 dias (43%). Contudo, as desvantagens do Norgestomet em novilhas é que se utilizado mais de um implante auricular, os pulsos de LH são suprimidos (SANCHEZ et al., 1995), além de sua aplicação e retirada demanda mais tempo e cuidado com os animais em relação a aplicação de outros implantes, como intravaginal e oral.

Via Oral

A suplementação com progesterona via oral tem sido usada para melhorar o reconhecimento materno fetal caso o CL não secrete quantidades adequadas de P4, o que prejudica a implantação e viabilidade do embrião (MACHADO et al., 2010). Com isso, a P4

via oral é fornecida após a Inseminação Artificial esperando a melhora no número de concepções, desenvolvimento e sobrevivência embrionária (AONO et al., 2008).

Um dos principais progestágenos orais é o MGA (6 α -methyl-6-dehydro-16-methylene-17-acetoxyprogesterone) que foi criado em 1962 e configura um esteroide gestacional sintético com atividade oral. A molécula foi desenvolvida pela adição de um radical metil à medroxiprogesterona (MPA), sendo que primeiro foi utilizado com a função de promotor de crescimento em novilhas em confinamento (PEREZ et al., 2003). Segundo experimento realizado *in vitro* por Perry e colaboradores (2005), verificou-se que o MGA é capaz de se ligar ao receptor de P4 e que a concentração de 0,03 ng/mL em bovinos é eficiente para inibir a ovulação (PEREZ et al., 2003).

A taxa de prenhez esperada em vacas de corte após IATF está entre 40% a 60% (PERES et al., 2009), desta forma, grande parte desses animais não engravidam. Uma das possíveis causas do insucesso dessa biotécnica são as perdas embrionárias durante as 3 primeiras semanas de gestação (DISKIN E MORRIS, 2009) e a concentração insuficiente de P4 circulante após a ovulação (MANN et al., 2006). Portanto, o

Fixo em bovinos

período indicado para suplementar com P4 é de 3 a 7 dias durante o diestro, após IA (O'HARA et al., 2014).

Outro trabalho verificou que vacas da raça Nelore (n=90) após protocolo de IATF que receberam suplementação com MGA via oral entre os dias 11 e 17, não mostraram diferença na taxa de prenhez significativa entre o grupo que recebeu a suplementação (53,3%) e o grupo não tratado (38%) (RIBEIRO et al., 2016). Entretanto, Aono et al. (2008) encontraram diferença entre a taxa de prenhez no grupo que recebeu suplementação de MGA Premix® (51,8%) em vacas da raça Nelore lactantes nos dias 14° a 20° depois da inseminação, em relação ao grupo controle (32,8%) que não foi suplementado, além de apresentar maior taxa de retorno ao cio (41,5% vs. 26,0%, respectivamente).

Contudo a utilização de suplementação oral de progesterona apresenta desvantagens, como a ingestão não uniforme e constante pelos animais, o excesso de P4 pode levar à redução dos pulsos de LH, interferir na secreção do hormônio folículo estimulante (FSH), no crescimento folicular e na ovulação (CIPRIANO et al., 2011). Além de que, altas concentrações de P4 no início do diestro, podem prejudicar o desenvolvimento do CL e levar à luteólise

precoce em vacas tratadas com 300mg de P4 (PUGLIESI et al., 2014).

Injetável

Outra alternativa é a utilização de P4 injetável nos protocolos de IATF. Essa forma apresenta benefícios como manejo e custo reduzido, especialmente em locais com grandes quantidades de fêmeas em idade reprodutiva, vantagens higiênicas e sanitárias quando comparamos, por exemplo, com os dispositivos intravaginais que podem causar vaginites (MOROTTI et al., 2013). Outra vantagem é não apresentar problemas com o descarte dos dispositivos no meio ambiente e nem problemas relacionados à perda do dispositivo e a não sincronização do estro (MOROTTI et al., 2018).

Exemplos de P4 injetável de longa ação presentes no mercado são o Sincrogest® injetável (OuroFino Saúde Animal, Cravinhos – SP, Brasil) e Progeessincro (Laboratory Campos Ltda), além da Afisterone® (Ceva, Brasil) que é uma progesterona injetável de curta ação. (SIMÕES et al., 2018). No entanto o metabolismo completo da P4 injetável ainda não foi completamente descrito, sendo necessário mais estudos sobre sua ação e metabolização (CAMPOS et al., 2016). Segundo Campos e colaboradores (2016), a realização da inseminação 48 horas após a indução da ovulação com

Fixo em bovinos

protocolo utilizando P4 injetável, obteve taxas de prenhez (48,9%) similares as vacas sincronizadas com implante intravaginal (60%), sendo considerada uma alternativa para se utilizar em protocolos de IATF ($P = 0,290$). O protocolo utilizado iniciou no dia 0 (D0) com aplicação de uma dose intramuscular de 250 mg de P4 injetável (Progessincro® Campos Laboratory Ltda) em associação com 2 mg de BE (Syntex®). No dia 7 (D7) do protocolo os animais receberam uma dose de 500 µg de cloprostenol (Cyclase®), e 24 horas depois (D8) uma dose de 1 mg de BE e 300 UI de gonadotrofina coriônica equina (eCG; Novormon®).

A P4 injetável de longa duração pode ser uma alternativa para se utilizar nos protocolos de suplementação após inseminação artificial (PUGLIESI et al., 2014). Segundo Yan et al. (2016) a suplementação de P4 (injetável ou dispositivo intravaginal) apresentou significativas variações (-40% a +50%) na taxa de prenhez após inseminação artificial, comparando os dados de 53 estudos (19040 vacas). Contudo, os resultados positivos em relação à taxa de concepção foram relatados somente quando a P4 foi administrada entre 3 a 7 dias e em vacas de baixa fertilidade.

Outra possibilidade de aplicação da P4 injetável é na ressincronização da

ovulação. Assim, a primeira ressincronização super precoce é realizada aos 14 dias pós-inseminação e o diagnóstico por ultrassonografia com Doppler aos 22-24 dias de gestação (PUGLIESI et al., 2017), enquanto, a ressincronização precoce é realizada aos 22 dias pós-inseminação. Em um estudo realizado com vacas da raça Nelore em lactação ($n = 376$) foi analisado as taxas de prenhez desses animais submetidos a ressincronização super precoce aos 12 dias após a IA com ou sem aplicação de progesterona injetável de longa ação (P4-LA) No D20, as vacas foram submetidas à avaliação por ultrassonografia com Doppler para identificar fêmeas com não regressão estrutural do corpo lúteo (PUGLIESI et al., 2014). O grupo de vacas identificadas como não prenes ($n = 120$) receberam aplicação de 500 µg de cloprostenol sódico (Cioprostín, Boehringer-Ingelheim), 1 mg de cipionato de estradiol (SincroCP, Ourofino Saúde Animal, Cravinhos – SP, Brasil) e 300 UI de eCG (Ecegon, Biogenesis Bagó), e no dia 22 do protocolo foram inseminadas. O diagnóstico de gestação foi realizado em D52, quando comparadas em relação a taxa de prenhez no D20, 30 e 60 não houve diferença entre o grupo que recebeu P4-LA (67%, 55,7% e 55,2%) e o grupo controle (69%, 59,7% e 57%; $P > 0,10$). A taxa

Fixo em bovinos

acumulada de prenhez aos 30 dias após duas IATF foi de 73,4% (135/184) no grupo controle e 79,3% (146/184) no P4-LA ($P > 0,1$; BISINOTTO et al., 2018).

Adesivo

O adesivo contém norelgestromina (progesterona) e etinilestradiol (estrogênio) (Evra®), liberando a dose diária de 150 mg e 20 mg de cada hormônio respectivamente, por 7 dias. Esse adesivo é utilizado em mulheres como anticoncepcional, sendo a forma de aplicação transdérmica e é absorvido efetivamente através da pele (BURKMAN, 2004). A norelgestromina utilizada no adesivo tem o desempenho similar à progesterona natural para inibir tanto o crescimento folicular (ADAMS et al., 1992) como secreção de LH (SAVIO et al., 1993).

Segundo Kajaysri et al. (2017), o adesivo aplicado na base da cauda de fêmeas bovinas no pós-parto foi efetivo para o controle do desenvolvimento folicular ($4,56 \pm 0,74$ e $8,49 \pm 0,84$ mm/diâmetro entre D1 a D7). Neste mesmo estudo foi observado que manifestação de estro (72,22%) foi semelhante as relatadas com dispositivo CIDR® (70 %), não causando complicações na área em que foi colocado. Entretanto, a concentração plasmática entre o grupo que recebeu o implante CIDR®

($4,06 \pm 1,65$ ng/mL no dia 1; $3,62 \pm 1,60$ ng/mL no dia 7) foi significativamente maior nesse grupo em relação ao grupo que recebeu o adesivo ($2,60 \pm 1,43$ ng/mL no dia 1; $1,81 \pm 1,57$ ng/mL no dia 7; $P \leq 0,05$). A alternativa da utilização do adesivo ainda apresenta a vantagem de ser de fácil aplicação quando comparado ao dispositivo CIDR®. Os resultados encontrados nesse mesmo experimento foram 50% de taxa de prenhez para o grupo que foi aplicado implantes intravaginais e para o grupo que foi utilizado o adesivo. Dessa forma, o adesivo apresenta a vantagem em relação aos dispositivos intravaginais de poder ser utilizado no protocolo de IATF, sincronizar o estro e a ovulação sem causar complicações ao trato reprodutivo da fêmea bovina, uma vez que a ocorrência de vaginites e/ou vulvovaginite geralmente acontece ao se utilizar o dispositivo intravaginal, principalmente quando o dispositivo é reutilizado (MOROTTI et al., 2018).

Comumente, o adesivo de P4 é aplicado na superfície ventral da parte proximal da cauda sendo de fácil manuseio e raramente causando uma pequena irritação no local de aplicação. Dessa forma, o adesivo pode ser uma opção para sincronizar a onda folicular e melhorar as condições de bem-estar dos animais. Entre

Fixo em bovinos

as desvantagens está a possibilidade de perda do adesivo, considerando que as concentrações plasmáticas de P4 descritas foram maiores quando utilizado dispositivo intravaginal em relação a concentração obtida com o adesivo (KAJAYSRI et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A P4 é um dos principais hormônios envolvidos na dinâmica do ciclo estral dos bovinos e muito utilizada nos protocolos de IATF. Por isso, conhecer as opções de dispositivos que podem ser empregados é fundamental para o aprimoramento das biotecnologias reprodutivas. Dessa forma, mais estudos são necessários para expansão e aprimoramento do uso de fontes alternativas de P4 no campo. Portanto, é de suma importância o conhecimento das vias alternativas de administração têm se mostrado importante para melhorar o bem-estar animal garantir a saúde das fêmeas e o maior sucesso dos protocolos.

REFERÊNCIAS

ADAMS, G.P.; MATTERI, R.L.; GINTHER, O.J. Effect of progesterone on ovarian follicles, emergence of follicular waves and circulating follicle-stimulating hormone in heifers. **Journal of reproduction and fertility**, v.96, n.2,

p.627-640, 1992. <DOI: 10.1530/jrf.0.0960627>.

ALMEIDA, A.B.; BERTAN, C.M.; ROSSA, L.A.; GASPAR, O.S.; BINELLI, M.; MADUREIRA, E.H. Avaliação da reutilização de implantes auriculares contendo norgestomet associados ao valerato ou ao benzoato de estradiol em vacas nelore inseminadas em tempo fixo. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.43, n.4, p.456-465, 2006. < DOI: 10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2006.26460>.

AONO, F.; PERES, R.; MARCON, C.; CLARO JUNIOR, I.; LOPES, C.N.; SÁ FILHO, O.G.; PEREIRA, M.H.; VASCONCELOS, J.L.M. Utilização de MGA premix associado à remoção temporária do bezerro para sincronizar o cio de retorno após IATF em vacas Nelore paridas. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 36, p.622, 2008.

BARBUIO, J.P.; GIROTTO, R.W.; MARQUES, M.O.; PENTEADO, L.; REZENDE, R.G.; MINGOTI, R.D.; VIEIRA, L.M.; COLLI, M.H.A.; BARUSELLI, P.S. Pregnancy rate of lactating Nelore cows synchronized with progesterone devices or new progestogen implants or used for eight or nine days. **Animal Reproduction**, v. 13, n.3, p.419, Jul./Sept. 2016.

Fixo em bovinos

- BARUSELLI, P.S. IATF supera dez milhões de procedimentos e amplia o mercado de trabalho. **Revista CFMV**, v. 69, n. 69, p.57-60, 2016.
- BARUSELLI, P.S.; REIS, E.L.; MARQUES, M.O.; NASSER, L.F.; BÓ, G.A. The use of hormonal treatments to improve reproductive performance of anestrus beef cattle in tropical climates. **Animal Reproduction Science**, v.82-83, p.479-486, 2004. <DOI: 10.1016/j.anireprosci.2004.04.025>.
- BINELLI, M.; THATCHER, W.W.; MATTOS, R.; BARUSELLI, P.S. Antiluteolytic strategies to improve fertility in cattle. **Theriogenology**, v.56, p.1451 – 1463, 2001. <DOI:10.1016/S0093-691X(01)00646-X>.
- BISINOTTO, D.Z.; MELLO, B.P.; LAHR, F.C.; GALLIMBERTI, C.A.F.; AMARAL, L.; MELO, G.D.; BASTOS, M.R. MADUREIRA, ED H.; PUGLIESI, G. Use of injectable progesterone for super-early resynchronization in *Bos indicus* beef cows submitted to two timed-AI in 22 days. **Animal Reproduction**, v.15, n.3, p.334, 2018.
- BÓ, G.A.; BARUSSELLI, P.S. Synchronization of ovulation and fixed-time artificial insemination in beef cattle. **Animal**, v.8, p.144-150, 2014. <DOI:10.1017/S1751731114000822>.
- BRUNORO, R.; FRANCISCO, F.F.; PINHO, R. O.; BRUNORO, J. R. P.; LUZ, M. R.; SIQUEIRA, J. B. Reutilização de implantes de progesterona em vacas Nelore de diferentes categorias submetidas a IATF. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v.41, n.4, p.716-722, Oct./Dez. 2017.
- BURKMAN, R.T. The transdermal contraceptive system. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.190, p.49-53. 2004. <DOI: 10.1016/j.ajog.2004.01.060>.
- CAMPOS, J.T.; MOROTTI, F.; COSTA, C.B.; BERGAMO, L. Z.; SENEDA, M. M. Evaluation of pregnancy rates of *Bos indicus* cows subjected to different synchronization ovulation protocols using injectable progesterone or an intravaginal device. **Semina Ciências Agrárias**, v.37, n.6, p.4149-4156, 2016. < DOI: 10.5433/1679-0359.2016v37n6p4149>.
- CARTER, F.; FORDE, N.; DUFFY, P.; WADE, M.; FAIR, T.; CROWE, M.A, EVANS, A.C.; KENNY, D.A.; ROCHE, J.F.; LONERGAN, P. Effect of increasing progesterone concentration from Day 3 of pregnancy on subsequent embryo survival and development in beef heifers. **Reproduction, Fertility and Development**, v.20, 368-375, 2008. <DOI: 10.1071/RD07204>.

Fixo em bovinos

- CIPRIANO, R.S.; CARVALHO, B.A.; MARANGONI, N.R.; NOGUEIRA, G.P. LH and FSH concentration and follicular development in Nellore heifers submitted to fixed-time artificial insemination protocols with different progesterone concentrations. **Animal Reproduction Science**, v.127, n.1-2, p. 16-22, Aug.2011.
- DIAZ, F.J.; ANDERSON, L.E.; WU, Y.L., RABOT, A.; TSAI, S.J.; WILTBANK, M. C. Regulation of progesterone and prostaglandin F2 α production in the CL. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.191, p.65 - 80. Nov. 2002. <DOI:10.1016/S0303-7207(02)00056-4>.
- DISKIN, M.G.; MORRIS, D.G. Embryonic and early foetal losses in cattle and other ruminants. **Reproduction in Domestic Animals**, v.43, p.260–267, Jul. 2008. <DOI:.1111/j.1439-0531.2008.01171>.
- ELLIFF, F.M.; REZENDE, R.G.; CARNEIRO, T.O. ; BARRETO, A.E.N.P.; REIS, E.L.; CONSENTINI, C.E.C.; MINGOTI, R.D.; BELLI, R.S.; BARUSELLI, P.S. Effect of time of permanence (7 vs. 8) of different intravaginal progesterone devices (PRIMER® Multidose or Monodose) on conception rate of dairy cows. **Animal Reproduction**, v.14, n.3, p.693, 2017.
- FISCHER-TENHAGEN, C.; VON KRUEGER, X.; HEUWIESER, W. Short communication: evaluation of vaginal discharge following treatment with a progesterone insert. **Journal of Dairy Science**, v.95, n.8 p.4447- 4451, Aug. 2012. <DOI: 10.3168/jds.2011-5224>.
- GOMES, R.C.; FEIJÓ, G.L.D.; CHIAR, L. **Evolução e Qualidade da Pecuária Brasileira**. Campo Grande, MS: Embrapa Gado de Corte, 2017. 1.p.
- GRAAFF, W.; GRIMARD, B. Progesterone-releasing devices for cattle estrus induction and synchronization: Device optimization to anticipate shorter treatment durations and new device developments. **Theriogenology**, v.112, p.34-43, Maio.2017. <DOI: 10.1016/j.theriogenology.2017.09.025>.
- HAFEZ, E. S. E. **Reproduction in Farm Animals**. 7^aed. Philadelphia: Lippincott williams & Wilkins; 2000. p 95-127.
- JUNQUEIRA, J.C.; ALFIERI, A.A. Falhas da reprodução na pecuária bovina de corte com ênfase para causas infecciosas. **Semina: Ciências Agrárias**, v.27, n.2, p.289-298, 2006.
- KAJAYSRI, J.; CHUMCHOUNG, C.; WUTTHIWITTHAYAPHONG, S.; SUTHIKRAI, W.; SANGKAMANEE, P. Comparison of estrus synchronization by controlled internal drug release device (CIDR) and adhesive transdermal progestin patch in postpartum beef cows. **Theriogenology**, v.100, p.66-71, Set.2017.

- <DOI: 10.1016/j.theriogenology.2017.06.006>.
- KESLER, D.J. A comparison of hydron and silicone implants in the bovine norgestomet and estradiol valerate estrus synchronization procedure. **Drug Development and Industrial Pharm**, v.21, p.475-485, Out.1995. <DOI: 10.3109/03639049509026636>.
- KESLER, D.J. Review of estrous synchronization systems: CIDR inserts. In: **Proceedings, Applied Reproductive Strategies in Beef Cattle Workshop**; 2002. p.47 - 60.
- KISER, P.F.; JOHNSON, T.J.; CLARK, J.T. State of the art in intravaginal ring technology for topical prophylaxis of HIV infection. **AIDS Reviews**, v.14, p.62-77, 2012.
- MACHADO, R.; BERGAMASCHI, M.A.; BARBOSA, R.T.; OLIVEIRA, C.A.; BINELLI, M. Ovarian function in Nelore (*Bos taurus indicus*) cows after post-ovulation hormonal treatments. **Theriogenology**, v. 69, p.798-804, 2008. <DOI: 10.1016/j.theriogenology.2007.10.025>.
- MAIO, J.R.G.; SALES, J.N.S.; CREPALDI, G.A.; BARUSELLI, P.S.; CARVALHO, M.M.; SENEDA, M.M. Perfil plasmático de progesterona e taxa de prenhez à IATF de fêmeas bovinas tratadas com Sincrogest® (Dispositivo Intravaginal de Progesterona). **A Hora Veterinária**, v.28, p.41-44, 2008.
- MANN, G.E.; FRAY, M.D.; LAMMING, G.E. Effects of time of progesterone supplementation on embryo development and interferon-tau production in the cow. **The Veterinary Journal**, v. 171, n. 3, p. 500-503, 2006. <DOI: 10.1016/j.tvjl.2004.12.005>.
- MAPLETOFT, R.J.; MARTINEZ, M.F.; COLAZO, M.G.; KASTELIC, J.P. The use of controlled internal drug release devices for the regulation of bovine reproduction. **Journal of Animal Science**, v. 8, p.28-36, 2003.
- MAULEON P. New trends in the control of reproduction in the bovine. **Livestock Production Science**, v. 1, n. 2, p.117-131, 1974. <DOI: 10.1016/0301-6226(74)90052-9>.
- MINGOTI, R.D.; FREITAS, B.G.; RAMOS, R.S.; BASTOS, M.R.; TEIXEIRA, A.A.; REZENDE, M.L.G.; CASTRO, M.W.; FAQUIM, A.; SÁ FILHO, M.F.; BARUSELLI, P.S. Pregnancy rate to TAI Nelore (*Bos indicus*) protocol submitted to 3 or 4 managements using Sincrogest or CIDR New and Reused. **Animal Reproduction**, v.13, p.415, 2016.
- MONTEIRO, P.L.J.R.; RIBEIRO, E.S.; MACIEL, R.P.; DIAS, A.L.; SOLÉ, E.J.R.; LIMA, F.S.; Bisinotto, R.S.;

Fixo em bovinos

- Thatcher, W.W.; Sartori, R.; Santos, J.E. Effects of supplemental progesterone after artificial insemination on expression of interferon-stimulated genes and fertility in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v.97, p.4907-4921, 2014. <DOI: 10.3168/jds.2013-7802>.
- MOROTTI, F.; CAMPOS, J.T.; LUNARDELLI, P.A.; COSTA, C.B.; BERGAMO, L.Z.; BARREIROS, T.R.R.; SANTOS, G M G.; SENEDA, M.M. Injectable progesterone in timed artificial insemination programs in beef cows. **Animal Reproduction**, v.15, p.17-22, 2018. . <DOI: 10,21451/1984-3143-2017-AR928>.
- MOROTTI, F.; CAMPOS, J.T.; SENEDA, M. M. Fixed-time artificial insemination using injectable progesterone: ovarian follicular dynamics and pregnancy rates of Nelore cows (*Bos indicus*) with and without a corpus luteum. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 34, p.3873-3882, 2013.
- NASCIMENTO, A.B.; SOUZA, A.H.; SARTORI, R.; WILTBANK, M.C. Produção e metabolismo da progesterona e seu papel antes, durante e depois da inseminação artificial influenciando a fertilidade de vacas leiteiras de alta produção. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.41, p.01-14, 2013.
- ODDE, K.G. A review of synchronization of estrus in postpartum cattle. **Journal of Animal**
- O'HARA L.; FORDE, N.; CARTER, F.; RIZOS, D.; MAILLO, V.; EALY, A.D.; KELLY, A.K.; RODRIGUEZ, P.; ISAKA,N.; EVANS, A.C.; LONERGAN, P. Paradoxical effect of supplementary progesterone between Day 3 and Day 7 on corpus luteum function and conceptus development in cattle. **Reproduction, Fertility and Development**, v.26, n.2, p.328–336, 2014. DOI: <10.1071/RD12370>.
- PERES, R.F.; CLARO, I.; SÁ FILHO, O.G.; NOGUEIRA, G.P.; VASCONCELOS, J.L. Strategies to improve fertility in *Bos indicus* postpubertal heifers and nonlactating cows submitted to fixed-time artificial insemination. **Theriogenology**, v.72, n.5, p.681–9, 2009. <DOI: 10.1016/j.theriogenology.2009.04.026>.
- PEREZ, G.C.; VASCONCELOS, J.L.M.; SANTOS, R.M.; LIMA, F.S.; PEREIRA, E.T.N. Avaliação de protocolos de inseminação artificial em tempo fixo utilizando MGA em vacas Nelore paridas. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v.27, n.3, p.428-430, 2003.
- PERRY, G.A.; SMITH, M.F.; LUCY, M.C., GREEN, J.Á., PARKS, T.E.; MACNEIL, M.D.; ROBERTS, A.J.;

Fixo em bovinos

- GEARY, T.W. Relationship between follicle size at insemination and pregnancy success. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.102, p. 5268-5273, 2005. <DOI: 10.1073/pnas.0501700102>.
- PUGLIESI, G.; OLIVERIA, M.L.; SCOLARI, S.C.; LOPES, E.; PINAFFI, F. V.; MIAGAWA, B.T.; PAIVA, Y.N.; MAIO, J.R.G.; NOGUEIRA, G.P.; BINELLI, M. Corpus luteum development and function after supplementation of long-acting progesterone during the early luteal phase in beef cattle. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 49, n., p.85 – 91, 2014. <DOI: 10.1111/rda.12231>.
- PUGLIESI, G.; REZENDE, R. G.; DA SILVA, J. C. B.; LOPES, E.; NISHIMURA, T. K.; BARUSELLI, P. S.; MADUREIRA, E. H.; BINELLI, M.; Uso da ultrassonografia Doppler em programas de IATF e TETF em bovinos. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v.41, n.1, p.140-150, 2017.
- QUEZADA-CASASOLA, A.; AVENDAÑO-REYES, L.; MACÍAS-CRUZ, U.; ALEJANDRO RAMÍREZGODÍNE, J.; CORREA-CALDERÓN, A. Estrus behavior, ovarian dynamics, and progesterone secretion in Criollo cattle during estrous cycles with two and three follicular waves. **Tropical animal health and production**, v.46, p.675-684, 2014. <DOI: 10.1007/s11250-014-0562-0>.
- RATHBONE, M.J. Delivering drugs to farmed animals using controlled release science and technology. **Journal of Thermal Science and Technology**, v.6, p.118-128, 2012.
- RIBEIRO, A.G.; GAINO, T.R.; FERREIRA, C.Y.M.R. Avaliação da utilização do acetato de melengestrol (MGA) pós protocolo de inseminação artificial em tempo fixo (IATF). **Almanaque de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.2, n.2, p.1-8, 2016.
- SÁ FILHO, M.F.; AYRES, H.; FERREIRA, R.M.; MARQUES, M.O.; REIS, E.L.; SILVA R.C.; RODRIGUES, C.A.; MADUREIRA, E.H.; BÓ, G.A.; BARUSELLI, P.S. Equine chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone enhance fertility in a norgestomet-based, timed artificial insemination protocol in suckled Nelore (*Bos indicus*) cows. **Theriogenology**, v.73, p.651-8, 2010. <DOI: 10.1016/j.theriogenology.2009.11.004>.
- SALES, J.N.S.; CARVALHO, J.B.P.; CREPALDI, G.A.; CIPRIANO, R.S.; JACOMINI, J.O.; MAIO, J.R.G.; Souza, J.C., Nogueira, G.P.; Baruselli, P.S. Effects of two estradiol esters (benzoate and cypionate) on the induction of synchronized ovulations in *Bos indicus*

- cows submitted to a timed artificial insemination protocol. **Theriogenology**, v.78, p.510-516, 2012. <DOI:10.1016/j.theriogenology.2012.02.031>.
- SARTORI, R.; GIMENES, L.U.; MONTEIRO, P.L.J.; MELO, L.F.; BARUSELLI, P.S.; BASTOS, M.R. Metabolic and endocrine differences between *Bos taurus* and *Bos indicus* females that impact the interaction of nutrition with reproduction. **Theriogenology**, v.86, n.1, p.32-40, 2016. <DOI:10.1016/j.theriogenology.2016.04.016>.
- SARTORI, R.; SARTOR-BERGFELT, R.; MERTENS, S.A.; GUENTHER, J.N.; PARRISH, J.J.; WILTBANK, M.C. Fertilization and early embryonic development in heifers and lactating cows in summer and lactating and dry cows in Winter. **Journal of Dairy Science**, v.85, n.11, p.2803-12, 2002. < DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(02)74367-1>.
- SAVIO, J.D.; THATCHER, W.W.; MORRIS, G.R.; ENTWISTLE, K.; DROST, M.; MATTIACCI, M.R. Effects of induction of low plasma progesterone concentrations with a progesterone-releasing intravaginal device on follicular turnover and fertility in cattle. **Journal of Reproduction and Fertility**, v.98, n.1, p.77-84, 1993.
- Science**, v. 68, n.3, p.817-30, 1990. <DOI: 10.2527/1990.683817x>.
- SIMÕES, L.M.S.; LIMA, E.A.; SANTOS, A.P.C.; ORLANDI, R.E.; BOTTINO, M.P.; MARINHO, P.H.A.; SCANDIUZZI JUNIOR, L.A.; MASSONETO, J.P.M.; SOUZA, J.C.; SOUZA, A.H.; BARUSELLI, P.S.; SALES, J.N.S. Effects of the administration of short-acting progesterone and intravaginal progesterone device permanence on follicular dynamics and pregnancy rate of resynchronized *Bos indicus* heifers 14 days after TAI. **Animal Reproduction**, v.15, n.3, p.331, 2018.
- VASCONCELOS, J.L.M.; SÁ FILHO, O.G.; SILVA, A.T. Intravaginal progesterone device and/or temporary weaning on reproductive performance of anestrus crossbred Angus × Nelore cows. **Animal Reproduction Science**. v.111, p.302-311, 2009. <DOI: 10.1016/j.anireprosci.2008.03.012>.
- WALSH, R.B.; LEBLANC, S.J.; VERNOOY, E.; LESLIE, K.E. Safety of a progesterone-releasing intravaginal device as assessed from vaginal mucosal integrity and indicators of systemic inflammation in postpartum dairy cows. **Canadian Veterinary Medical Association**, v.72, n.1, p.43-49, 2008.
- WILLIAMS, C.L.; STANCEL, G.C. Estrogênios e progestogênios. In: Goodman, H; Gilman, T. L. **As bases**

farmacológicas da terapêutica. Rio de

Janeiro: Mc Graw - Hill, 1996.v.8. p.1045.

WILTBANK, M.C.; PURSLEY, J.R. The cow as an induced ovulator: timed AI after synchronization of ovulation.

Theriogenology, v.81, n.1, p.85-170, 2014.

<DOI:10.1016/j.theriogenology.2013.09.017>.

YAN, L.; ROBINSON, R.; SHI, Z.; MANN, G. Efficacy of progesterone supplementation during early pregnancy in cows: A meta-analysis. **Theriogenology**, v.85, p.1390–1398, 2016.

ZANATTA, G.M.; ELLIFF, F.M.; BRIDI, A.; CREPALDI, G.A.; MINGOTI, R.D.; ASSUMPÇÃO, M.E.O.D'A.; PERECIN, F.; BARUSELLI, P.S. Association of in vivo fertility of bulls with in vivo production of embryos. **Animal Reproduction**, v.15, n.3, p.338, 2018.