

DESENVOLVIMENTO DE UM PROTÓTIPO TERMOSENSÍVEL PARA VEICULAR PRINCÍPIOS ATIVOS PARA A MITIGAÇÃO DA DOR EM RUMINANTES

LIZANDRO DOS SANTOS LOPES¹; BEATRIZ BATISTA BRITES²; CAMILA
FERNANDES VIEIRA²; JOSIANE DE OLIVEIRA FEIJÓ²; FRANCISCO AUGUSTO
BURKERT DEL PINO²; MARCIO NUNES CORRÊA³

¹Universidade federal de pelotas (UFPEL) - lizandrodosantoslopes@gmail.com

²Universidade federal de pelotas (UFPEL) - beatriz.batista.brites@gmail.com

³Núcleo de Pesquisa, Ensino e Extensão em Pecuária (NUPEEC) -
eucamifernandes@gmail.com

²Universidade federal de pelotas, IGNIS ANIMAL SCIENCE -
josianeofeijo@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – fabdelpino@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – marcio.nunescorrea@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A importância do bem-estar animal (BEA) é compreendida e estimulada aos produtores que desejam aumentar sua produtividade (BARKEMA et al., 2015), um fator que deve ser levado em consideração quando se pensa em conforto animal é a dor, que além de estar relacionada à má saúde do animal, também pode levar ao animal a associar o manejo como experiências desagradáveis (SILVA et al., 2011). A dor pode causar diversas respostas fisiológicas e alterações no comportamento do animal. Em ruminantes a dor pode diminuir o consumo de alimento, tempo de ruminação, movimentação, interferir na fertilidade e consequentemente na produção (OLLÉ et al., 2021).

Entre os indicadores de estresse, dor e inflamação estão o Cortisol e a substância P, o cortisol é um glicocorticóide, sintetizado e secretado pelo córtex das glândulas adrenais, atua como anti-inflamatório e imunossupressor, devido a isto, o cortisol é mensurado como um importante indicador de estresse (SAIDU et al., 2016).

Outro importante biomarcador de dor e inflamação é a Substância P (SP), um neurotransmissor neuropeptídeo que tem a função de regular a excitabilidade dos neurônios nociceptivos e por isso está relacionado à modulação da dor, bem como na resposta inflamatória (BARRAGAN et al., 2018).

Tendo em vista que a dor causa diversos prejuízos na produção animal, a utilização de medicamentos que contém efeito analgésico pode ser lançada à mão para diminuir o desconforto causado pela dor. Os principais medicamentos utilizados em ruminantes são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (LORENA et al., 2013). Esses medicamentos têm a capacidade de atuar como anti-inflamatório e analgésico, agindo sobre a enzima ciclooxigenase (COX) que é responsável pela síntese de prostaglandina, inibindo a produção dela que causa irritação das células nervosas e como consequência a dor (SANTOS JÚNIOR et

al., 2020). Com isso, o objetivo deste trabalho foi desenvolver uma formulação termossensível de polímeros biodegradáveis, estes conhecidos como géis inteligentes (LOPES, et al., 2005), para inserção de princípios ativos utilizados na mitigação da dor em ruminantes.

2. METODOLOGIA

Para realização deste trabalho, foram desenvolvidas oito formulações termorreversíveis, com a utilização de polímeros bio-degradáveis em diferentes concentrações, as quais não podem ser citadas, devido a propriedade intelectual e termo de sigilo e confidencialidade, essas formulações não continham o princípio ativo. A temperatura em que ocorre a transformação de líquido para gel (geleificação), foi determinada *in vitro*, pelo método de inversão do tubo. O processo de geleificação, foi utilizado a fim de manter o produto em estado líquido em temperatura ambiente ou fria e quando induzida a uma temperatura maior (quente), transforma-se em gel. Para isso, foi transferido 20 mL da formulação para um Becker de vidro e logo após colocado em um banho maria á 25 °C sendo a temperatura inicial. O tubo era retirado e inclinado á 90°, a cada dois minutos para verificar se a solução havia gelificado, caso não ocorresse, a temperatura era aumentada em 1°C e a solução permanecia no banho maria por mais dois minutos. O processo era repetido até que houvesse a estabilização e geleificação da formulação, por fim, a temperatura final foi registrada.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre as tecnologias utilizadas estão as formas farmacêuticas de liberação modificadas, que permitem controlar a velocidade de liberação (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). As vantagens da utilização de liberações controladas são: a diminuição da necessidade de medicação frequente, circulação prolongada, maior vida útil, entre outras (ALVES *et al.*, 2019). Dentre as formas farmacológicas foi utilizado a geleificação. Os gelificantes podem formar géis de esqueleto coloidal, laminar ou esfero coloidal. Normalmente os polímeros são os mais utilizados, devido ao seu papel como moduladores e direcionadores da liberação em fármacos (VILLANOVA; OREFICE; CUNHA, 2010).

Entre os principais gelificantes estão: Carbonetos e Hidroxietilcelulose, esse último é um polímero oriundo da celulose, disponível em diversos graus de peso molecular, é compatível com eletrólitos e possui sensibilidade reduzida ao pH do meio, facilmente obtida pela agitação em água fria, porém só entrará na forma de gel em temperaturas quentes (ALVES *et al.*, 2019).

Neste estudo foi testada a geleificação de 8 formulações, buscando a temperatura ideal. A temperatura corporal, dos bovinos pode variar de 38,1°C a

39,1°C em raças de bovinos de corte, de 38,0°C a 39,3°C, em animais leiteiros (ROBINSON, 1999) e para ovinos com temperatura média de 39°C, podendo ter variação fisiológica de 37,5°C a 40,5°C (TERRILL, 1973). Todos os protótipos tiveram as temperaturas satisfatórias (Figura 1), sendo que a formulação número 6 geleificou na temperatura de 36 °C, atendendo a temperatura necessária, diante disso serão realizados outros testes pra observarmos se essa é o protótipo de escolha para a finalização do protótipo testado em laboratório. Posterior a todos os testes laboratoriais necessários, essa formulação pode ser utilizadas em medicamentos de liberação lenta em ruminantes, diminuindo os números necessários de aplicações e manejo para a administração dos medicamentos, bem como, a qualidade do fármaco.

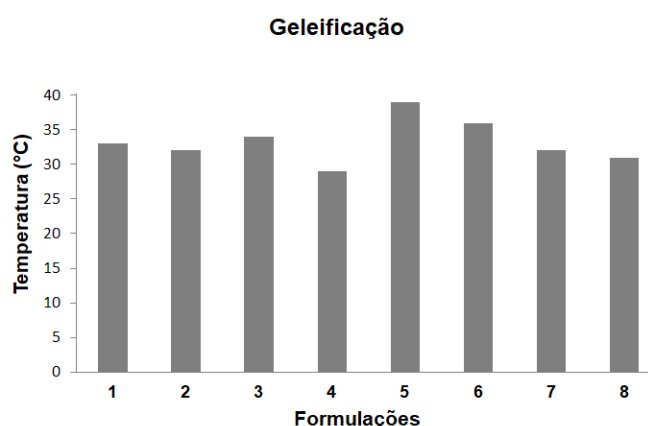


Figura 1- 8 formulações testadas para temperatura de geleificação.

4. CONCLUSÕES

Esses são testes preliminares e bem promissores. Assim são necessários mais replicações dos testes para que após a escolha do princípio ativo, o mesmo seja inserido na formulação e essa testada novamente *in vitro*, para posteriormente teste em animais.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, M. C. C. **Desenvolvimento e caracterização de sistema de liberação controlada contendo piriproxifem para controle das formas imaturas de Haematobia irritans em bovinos**, Dissertação(Mestrado), Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Programa de Pós Graduação em Engenharia Química, 2019.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **FARMACOPEIA BRASILEIRA**, 5 ed. São Paulo: Atheneu, 2010^a, 2019.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Resolução-RDC Nº. 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência

Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. D.O.U. Agosto 2010.

BARRAGAN A. A., et al., Evaluation of daily activity patterns and biomarkers of pain, inflammation and stress in lactating dairy cows diagnosed with clinical metritis. **Journal Dairy Science**, 101:8248–8258. doi: 10.3168/jds.2018-14510, 2018.

Barkema, H.W., et al., Invited review: Changes in the dairy industry affecting dairy cattle health and welfare,. **J. dairy science**, 98(11):7426-7445, Doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2015-937>, 2015.

COLLETT, John; MORETIN, Chris. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: AULTON, Michael E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: **Artmed**, p. 298-313, 2005.

LORENA, S.E.R.S., et al. Atitude of Brazilian veterinarians in the recognition and treatment of pain in horses and cattle. **Vet. Anaesth. Analg.**, v.40, p.410-418, 2013.

Lopes. C. M.; et al. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences** vol. 41, n. 2, abr./jun., 2005.

ROBINSON, E.N. Termorregulação. In: CUNNINGHAM, J.G. (Ed.) Tratado de fisiologia veterinária. São Paulo: Guanabara Koogan, 1999. p.507-514.

Saidu A. M., et al.. Serum cortisol of Sahel goats following rumenotomy with assorted anaesthetics and sutures, **International Journal of Veterinary Science and Medicine**, Volume 4, Issue 1, 2016, Pages 23-26, ISSN 2314-4599, <https://doi.org/10.1016/j.ijvsm.2016.10.008>.

SANTOS JÚNIOR, D. et al. Efeitos adversos do uso prolongado de antiinflamatórios não esteroidais que inibem a COX-2 em equinos: revisão. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 9, n. 9, 2020.

SILVA, S. T. G; et al. Fisiopatologia da dor em ruminantes e equinos. **Medicina Veterinária**, Recife, v.5, p. 18-23, 2011.

TERRILLI, C. E. Adaptación de los borregos y de las cabras. In Hafez, ESE. Adaptación de los animales domésticos. Barcelona: **Editorial Labor**. v. 18, p. 334-355, 1973.

VILLANOVA, J. C. O; et al. Pharmaceutical applications of polymers. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 20, p. 51-64, 2010.