

DISPOSITIVO INTRAVAGINAL DE LIBERAÇÃO CONTROLADA À BASE DE ÁCIDO ETILIENODIAMINOTETRACÉTICO (Na_2EDTA) PARA PREVENÇÃO DE HIPOCALCEMIA EM VACAS LEITEIRAS

RENAN CUNHA FIORI¹; URIEL SECCO LONDERO¹; JOSIANE DE OLIVEIRA FEIJÓ¹; MOZER MANETTI DE ÁVILA¹; FRANCISCO AUGUSTO BURKERT DEL PINO¹; VIVIANE ROHRIG RABASSA¹

¹Núcleo de Pesquisa, Ensino, Extensão e Inovação em Pecuária (NUPEEC HUB) - @nupeec.hub
Faculdade de Veterinária – Universidade Federal de Pelotas – UFPel
Campus Universitário – 96010 900 – Pelotas/RS - Brasil
*cunhafioriren@gmail.com

1. DESCRIÇÃO DA INOVAÇÃO

O uso de dispositivos intravaginais representa uma via eficaz e promissora para a administração de fármacos em ruminantes (SILVA et al., 2020). Essa via é altamente vascularizada, favorecendo tanto efeitos locais quanto sistêmicos. Além disso, por não estar sujeita à degradação ruminal, oferece maior permeabilidade e estabilidade do fármaco comparado a outras vias (COOK & BROWN, 2018).

A invenção em questão trata-se de um dispositivo intravaginal de liberação prolongada para indução de hipocalcemia em vacas leiteiras, composto pelo princípio ativo ácido etilenodiaminotetracético dissódico (Na_2EDTA), um quelante de íons metálicos, principalmente o cálcio, que é impregnado em uma rede matricial formada pela combinação de polímeros biodegradáveis.

A aplicação deste dispositivo tem como objetivo induzir um declínio controlado nas concentrações de cálcio extracelular no período pré-parto, promovendo uma ativação antecipada dos mecanismos homeostáticos de regulação do cálcio. Esse procedimento prepara as vacas para enfrentar o declínio abrupto dos níveis de cálcio que ocorre no início da lactação, reduzindo os riscos de hipocalcemia clínica e subclínica no período pós-parto, princípio semelhante ao utilizado em estratégias nutricionais, como dietas acidogênicas ou restrição de cálcio na fase de transição (GOFF, 2008; MARTIN-TERESO et al., 2014).

2. ANÁLISE DE MERCADO

A hipocalcemia é um distúrbio metabólico frequente em vacas leiteiras, caracterizada pela redução da concentração sérica de cálcio durante o período de transição, especialmente nas primeiras 24 a 48 horas pós-parto (GOFF, 2008). A forma clínica, apresenta sinais neuromusculares evidentes, enquanto a forma subclínica, mais prevalente, é assintomática, mas induz alterações fisiológicas capazes de comprometer significativamente o desempenho produtivo e reprodutivo (MARTÍNEZ et al., 2012).

Estudos indicam que a hipocalcemia subclínica pode acometer até 50% das vacas multíparas, aumentando o risco de retenção de placenta, deslocamento de abomaso, cetose, mastite e metrite (CAIXETA et al., 2015), com custos estimados de até R\$1500,00 por vaca na forma clínica e R\$625,00 na subclínica (PIZONI et al., 2024). A fisiopatologia da hipocalcemia está relacionada à súbita elevação da demanda por cálcio no início da lactação, decorrente da secreção colostral, a qual pode ultrapassar 2 a 3 g de cálcio por litro de leite produzido (GOFF & HORST,

1997). Em condições normais, a homeostase do cálcio é mantida por mecanismos hormonais mediados pelo hormônio paratireoideo (PTH) e pela 1,25-diidroxivitamina D, que promovem mobilização óssea e aumento da absorção intestinal de cálcio. Contudo, fatores como baixos responsividade tecidual ao PTH e dietas pré-parto com balanço catiônico-aniônico (DCAD) inadequado limitam a capacidade de resposta, favorecendo o desenvolvimento da hipocalcemia (FIGUEIREDO, 2014).

Atualmente, as principais estratégias preventivas incluem dietas aniônicas no pré-parto e suplementação oral de cálcio (VIEIRA-NETO et al, 2024). Apesar de eficazes, essas estratégias apresentam limitações, como variabilidade na ingestão voluntária, palatabilidade reduzida e demanda de intervenções manuais, aumentando custos e a complexidade operacional (MARTÍNEZ, et al., 2016). Diante disso, o desenvolvimento de um dispositivo intravaginal de liberação controlada surge como uma alternativa inovadora e eficiente.

A aplicação única desse dispositivo no período pré-parto pode simplificar o manejo, reduzindo a necessidade de várias administrações e a demanda de mão de obra, resultando em economia operacional. Essa abordagem pode ser vantajosa em sistemas extensivos, onde o manejo pré-parto é menos estruturado, ou em propriedades com dificuldades logísticas na manipulação de dietas aniônicas ou administração convencional de suplementos. Além disso, estudos indicam que a prevenção consistente da hipocalcemia pode diminuir a incidência de doenças associadas, reduzindo custos com atendimento veterinário, tratamento e descarte de animais, além de mitigar riscos de enfermidades, otimizar a produção e gerar retorno econômico sustentável para os produtores rurais (MARTÍNEZ et al., 2012).

3. ESTRATÉGIA DE DESENVOLVIMENTO E IMPLEMENTAÇÃO

O dispositivo foi desenvolvido no Núcleo de Ensino, Pesquisa, Extensão e Inovação em Pecuária (NUPEEC), pertencente à Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL).

Para a preparação dos dispositivos, pesou-se o equivalente de cada um dos veículos individualmente. Em um bêquer, os veículos foram colocados em banho-maria a 65°C, para a fusão até se obter uma mistura homogênea. Após isso, foi adicionado princípio ativo nas formulações 1, 2 e 3, homogeneizando constantemente até total incorporação com a mistura dos veículos, formando uma mistura viscosa e esbranquiçada. Após este processo, colocou-se, ainda quente, em um molde e foi mantido à 4-8°C por 24 horas. Após isso foi retirado do molde e armazenado a 4-8°C até o momento de aplicação nos animais. O molde foi em formato cilíndrico, para a melhor aderência do mesmo à mucosa da vagina dos animais, nas proximidades do saco vaginal.

Um experimento foi realizado com oito animais, da raça Holandês, não gestantes e não lactantes, as quais foram separadas em quatro grupos que receberam uma das formulações (formulação 1, n=2; formulação 2, n=2; formulação 3, n=2; formulação controle, n=2). Foram realizadas coletas de sangue antes da aplicação (hora 0) e de hora em hora até as 5 horas após a aplicação (horas 1-5), através da punção do complexo arterio-coccigeo, utilizando o sistema Vacutainer (BD Diagnostics, São Paulo, Brasil) em um tubo com ativador de coágulos (10mL), para posterior obtenção do soro para a análise de cálcio total (Cat), e também coleta em tubos heparinizados para mensuração de cálcio ionizado (Ca_i), antes da aplicação (hora 0), duas, quatro e seis horas após a aplicação dos dispositivos intravaginais.

As análises estatísticas foram realizadas no pacote estatístico SAS, versão 9.3 (SAS® Institute Inc., Cary, NC, EUA, 2012). As concentrações sanguíneas de Cat e Cai foram submetidos à análise de medidas repetidas ao longo do tempo, no modelo PROC MIXED, sendo considerada diferença estatística significativa valores com $p < 0,05$ e altamente significativos valores com $p < 0,01$.

Neste momento a inovação encontra-se em nível de Maturidade Tecnológica (TRL) 6, tendo sido este experimento piloto desenvolvido em ambiente relevante.

4. RESULTADOS ESPERADOS E IMPACTO

Os dispositivos com as formulações 1, 2, 3 foram totalmente dissolvidos 3 horas após a sua implantação, podendo ser absorvido pelo animal, conforme demonstrado na figura 1.

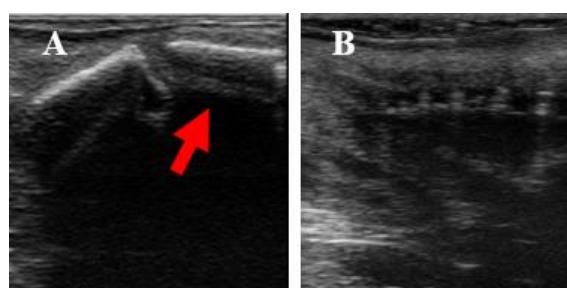


Figura 1: Imagem de ultrassonografia da cavidade vaginal de uma vaca leiteira na primeira hora após a aplicação (a) e na terceira hora após a aplicação (b) do dispositivo intravaginal de liberação controlada.

Além disso, foi possível verificar que o dispositivo que continha a formulação 1 foi o que ocasionou a maior queda no Cat, sendo que essa queda ocorreu na primeira hora após a introdução do dispositivo, entretanto, os níveis de Ca_i não apresentaram alterações. Estes animais chegaram a apresentar níveis que podem ser considerados de hipocalcemia subclínica, entretanto 2 horas depois, os animais já apresentaram uma retomada aos níveis fisiológicos (Figura 2).

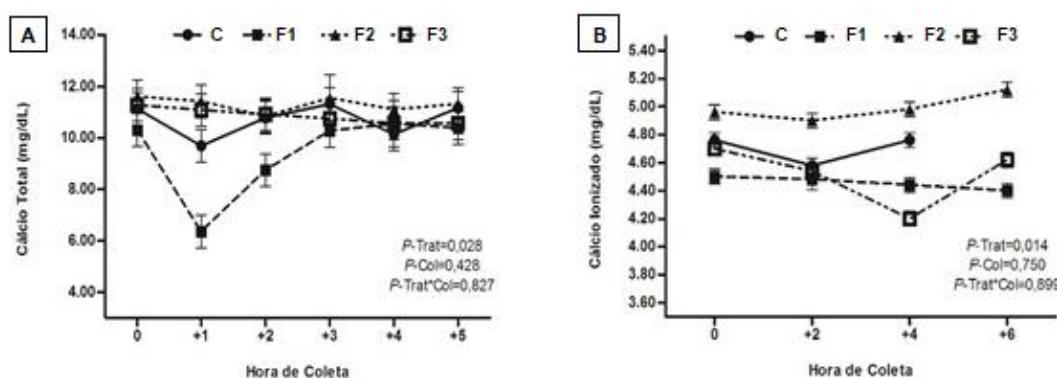


Figura 2: Níveis séricos de cálcio total (a) e ionizado (b) dos grupos que receberam a aplicação dos dispositivos com as formulações 1, 2, 3 e controle no decorrer das horas.

A obtenção desses resultados é de grande relevância, pois demonstra que o dispositivo intravaginal é rapidamente absorvido pelo animal, garantindo liberação

eficiente da formulação sem necessidade de múltiplas aplicações. A rápida redução do Cat, seguida da manutenção estável do Ca⁺ e do retorno rápido aos níveis fisiológicos, evidencia que o dispositivo é capaz de induzir alterações controladas na homeostase cálcica, promovendo profilaxia eficaz da hipocalcemia subclínica sem comprometer a saúde do animal.

Esses achados indicam que a tecnologia possui potencial para simplificar o manejo pré-parto, reduzir riscos metabólicos e proporcionar segurança e previsibilidade nos efeitos fisiológicos, fatores críticos para a produtividade e o bem-estar das vacas leiteiras. Além disso, confirmam a viabilidade de dispositivos intravaginais como estratégia inovadora e prática para a prevenção de distúrbios metabólicos no período de transição.

5. CONCLUSÕES

Todas as formulações do dispositivo intravaginal de liberação controlada à base de EDTA foram rapidamente dissolvidas e absorvidas. A formulação 1 foi capaz de promover alterações temporárias no cálcio total sem afetar o cálcio ionizado, com rápida recuperação aos níveis fisiológicos. Esses resultados indicam que o implante é eficaz e seguro na prevenção da hipocalcemia, embora novos estudos em vacas no período de transição sejam necessários para confirmar sua eficiência nessa fase.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GOFF, J. P. Calcium and phosphate homeostasis in the periparturient dairy cow. **Journal of Dairy Science**, v. 91, n. 8, p. 2731–2740, 2008.
- MARTIN-TERESO, J.; MARTENS, H. Dietary strategies to prevent hypocalcemia in dairy cows. **Animal Feed Science and Technology**, v. 198, p. 1–13, 2014.
- VIEIRA-NETO, A.; LEAN, I. J.; SANTOS, J. E. P. Periparturient Mineral Metabolism: Implications to Health and Productivity. **Animals (Basel)**, v. 14, n. 8, p. 1232, 2024.
- MARTÍNEZ, N. et al. Effects of oral calcium supplementation on productive and reproductive performance in Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 10, p. 8417–8430, 2016
- FIGUEIREDO, M. A. P. et al. Hipocalcemia em vacas leiteiras. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 36, n. 2, p. 55-62, 2014.
- GOFF, J. P.; HORST, R. L. Strategies for preventing milk fever in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 80, n. 7, p. 1269-1280, 1997.
- MARTÍNEZ, N.; RISCO, C. A.; LIMA, F. S.; BISINOTTO, R. S.; GRECO, L. F.; RIBEIRO, E. S.; et al. Evaluation of peripartal calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at high risk of developing uterine disease. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 12, p. 7158–7172, 2012.
- SILVA, G. P. T. et al. Avaliação metabólica de um dispositivo intravaginal polimérico para a administração de cálcio e magnésio em ruminantes. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 72, p. 153-160, 2020.