

DISPOSITIVO INTRAVAGINAL DE LIBERAÇÃO CONTROLADA À BASE DE ÁCIDO ETILIENODIAMINOTETRACÉTICO (Na₂EDTA) 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
cunhafiorirenan@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 (Na₂EDTA), 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 colostrar, 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 béquer, 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 (Cai), 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.

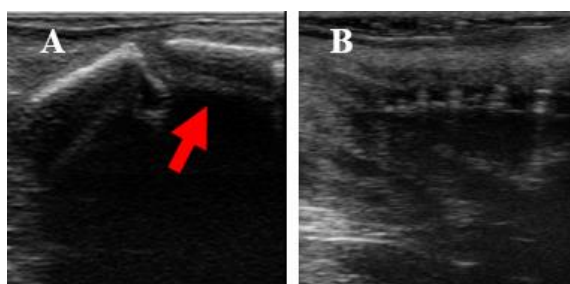


Figura 1: Imagem de ultrassonografia da cavidade vaginal de uma vaca leiteira na primeira hora após a aplicação (a) e na terceira hora após a aplicação (b) do dispositivo intravaginal de liberação controlada.

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 Cai 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).

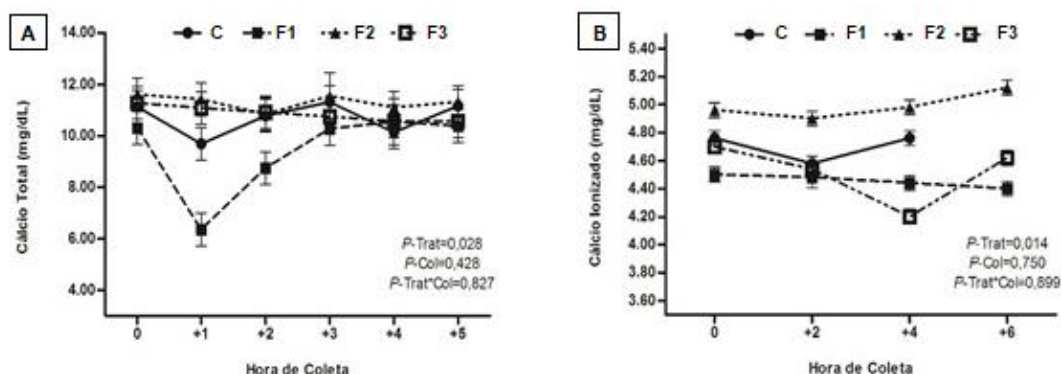


Figura 2: Níveis séricos de cálcio total (a) e ionizado (b) dos grupos que receberam a aplicação dos dispositivos com as formulações 1, 2, 3 e controle no decorrer das horas.

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 Cai 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.