

DEXAMETASONA DE LONGA AÇÃO COMO FERRAMENTA NA MANUTENÇÃO DO CORPO LÚTEO DE VACAS

GABRIEL LONGO RODRIGUES¹; FABIANE PEREIRA DE MORAES²,
JÉSSICA LAZZARI³, ⁴PAULO RICARDO LOSEKANN II⁴, SERGIO FARIAS
VARGAS, RAFAEL GIANELLA MONDADORI⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – Glongorodrigues@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas - fabypmoraes@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas - jelazzari@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas - paulo.losekann2@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas - juniorfvargas@hotmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – rgmondadori@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O ciclo estral das fêmeas bovinas, que são uma espécie poliéstrica anual, é regulado por hormônios endócrinos, incluindo o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), progesterona (P4), estradiol (E2), inibinas e prostaglandina F2 α (PGF2 α) (N. Forde; 2011). Esse ciclo tem uma duração que varia de 18 a 24 dias, com média de 21 dias, sendo dividido em fases folicular e lútea (Santos, 2018;). A fase lútea é descrita pela presença do corpo lúteo (CL), responsável pela produção de P4, essencial para manter a gestação (NISWENDER et al.; 2000).

O reconhecimento materno da gestação ocorre por meio da produção de interferon tau (IFNT), liberado pelo embrião entre o 12° e 26° dia de gestação, com pico ao redor do 18° dia (Sánchez, 2019). O IFNT é uma proteína essencial para prevenir a luteólise e garantir a manutenção da gestação (Bazer, 2012). Sua liberação ocorre no meio de cultura condicionado pelo conceito bovino e se mostra vital para a interação entre o embrião e o endométrio materno, estimulando o desenvolvimento placentário e a expressão de genes essenciais para a sobrevivência do conceito (Bazer, 2017). Além disso, os genes IFNT ativos promovem o transporte de nutrientes para o embrião, o que é crucial para o seu crescimento (Bazer, 2012). Esse processo inibe a luteólise pela redução dos pulsos de PGF2 α pelo endométrio, permitindo a manutenção do CL e da gestação (Forde, 2017). O controle da produção de prostaglandinas (PGs) pelo endométrio em ruminantes é crucial para a regularidade do ciclo estral, o reconhecimento da prenhez, a manutenção da gestação e o parto. A síntese de PGs é regulada pelas enzimas ciclooxigenase (COX-1 e COX-2), sendo a COX-2 a principal responsável. Um aumento significativo dos níveis de COX-2 foi observado em úteros de ruminantes a partir do 13° dia do ciclo estral (Arosh, 2002)

Até um quarto das vacas leiteiras podem sofrer perdas gestacionais entre os dias 20 e 33, sendo que 50% dessas perdas são atribuídas à luteólise que ocorre antes da morte embrionária (Domingues et al., 2020). Isso destaca a importância da manutenção adequada do CL e da P4 para prevenir a perda gestacional (Pugliesi, 2011). Os glicocorticóides, hormônios esteroides produzidos no córtex adrenal, desempenham diversas funções fisiológicas, sendo o cortisol o mais proeminente (Lee, 2007). Esses hormônios atuam como agentes anti-inflamatórios, modulando a ação das prostaglandinas e citocinas que influenciam processos como a luteólise, a implantação embrionária e o local de desenvolvimento placentário e crescimento fetal (Andersen CY; 2002). Diante

disso, o objetivo deste trabalho foi avaliar se uma aplicação de dexametasona (análogo sintético do cortisol) de longa ação é capaz de prorrogar a luteólise em vacas. Assim como observar as possíveis alterações causadas pelo tratamento na vascularização, área, diâmetro e circunferência do corpo lúteo, alterações na circulação de progesterona durante o período, alterações nos níveis de cortisol, níveis de glicose e albumina sérica que podem ser afetadas pela dexametasona.

2. METODOLOGIA

Os procedimentos foram aprovados pelo comitê de ética da UFPEL

Experimento 1 - Foi conduzido com 19 vacas taurinas, não gestantes e não lactantes, com idades entre 3 e 15 anos, mantidas em pastagem nativa e com acesso livre à água. Esses animais eram provenientes da Fazenda Experimental da Palma da Universidade Federal de Pelotas.

As vacas foram submetidas a um protocolo de sincronização da ovulação, iniciando no D-10, com a inserção de um dispositivo intravaginal contendo 1g de P4 e 2 mg de benzoato de estradiol. No D-2, o dispositivo foi removido e foi administrado 0,500 mg de cloprostenol. No D0, visando sincronizar a ovulação, foi aplicado 0,250 mg de GnRH. Dez dias após foi realizada uma avaliação ginecológica por ultrassonografia, com o objetivo de dividir os animais em dois grupos, baseando-se nos valores iniciais de diâmetro, área, circunferência e perfusão sanguínea (avaliada por Doppler) dos CLs. Essa divisão permitiu a alocação uniforme dos animais nos dois tratamentos (grupo 1 e grupo 2).

Os animais do Grupo 1 receberam 10 mL (20 mg de fenilpropionato de dexametasona e 10 mg de fosfato sódico de dexametasona) de dexametasona de longa ação (Dexaforce®, Virbac) 11 dias após a ovulação. Os animais do grupo 2 receberam 10 ml de solução fisiológica 0,9% no mesmo momento. As avaliações ultrassonográficas foram realizadas diariamente do 12º ao 24º dia do ciclo estral, com medição da área do corpo lúteo e avaliação da vascularização por Doppler, conforme PUGLIESI et al. (2017).

Foram coletadas amostras de sangue por punção da veia jugular com o sistema Vacutainer®, em tubos com anticoagulante (EDTA e EDTA KF) para determinação de glicose plasmática e albumina nos dias D11, D13, D15 D17 e D19, visando identificar possíveis alterações fisiológicas que podem ser causadas pela dexametasona. Os resultados detalhados destas análises estão sendo apresentados em um resumo do CIC.

Experimento 2 - Foi realizado em 20 vacas Jersey, ECC médio 4, variando entre 3,5 e 4,75, não gestantes e não lactantes, entre 3 e 15 anos, mantidas em campo nativo com acesso à água *ad libitum*. Provenientes da estação experimental da Embrapa Terras Baixas. Foi utilizado o mesmo processo de sincronização descrito no Experimento 1. Com base nos resultados do experimento 1, a dexametasona de longa ação foi aplicada 13 dias após a ovulação.

As coletas de sangue e avaliações ultrassonográficas foram as mesmas já descritas, porém, devido ao prolongamento da vida do CL foram realizadas duas avaliações adicionais nos dias 25 e 30 após a ovulação. Os resultados detalhados deste experimento estão sendo apresentados em um resumo do CIC.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As avaliações ultrassonográficas do CL realizadas durante o Experimento 1 demonstraram que 21 dias após a ovulação os animais dos dois grupos haviam sofrido luteólise, conforme previsto fisiologicamente. Assim sendo, a associação de fenilpropionato de dexametasona e fosfato sódico de dexametasona, aplicados no D11 do ciclo estral não influenciaram na luteólise. Não se observou atraso na manifestação de cio dos animais nem diferença entre os grupos na perfusão, área, circunferência e diâmetro do CL.

Os animais que receberam dexametasona apresentaram leucocitose por neutrofilia ($P < 0,05$) nos dias D13 e D19, aproximadamente 48h e 192 horas após a aplicação de dexametasona.

No experimento 2 os animais do grupo dexametasona apresentaram uma diferença significativa ($P=0,05$) na manutenção da área do corpo lúteo, e manutenção da vascularização do corpo lúteo, levando a um atraso da luteólise.

Conforme pode ser observado, a aplicação de dexametasona de longa ação 13 dias após a ovulação foi eficaz em prolongar a vida útil do CL, o que não foi observado quando a aplicação ocorreu 11 dias após a ovulação. Foi observado que os níveis de COX 2 se elevam significativamente em úteros provenientes de frigoríficos a partir do 13º dia do ciclo estral (Arosh, 2002). O que nos explica o possível motivo de a aplicação no D13 ter retardado a luteólise enquanto no D11 não obteve este resultado.

4. CONCLUSÕES

Os experimentos realizados demonstraram que a aplicação de dexametasona de longa ação 13 dias após a ovulação foi eficaz em bloquear a luteólise, enquanto a aplicação do mesmo fármaco no D11 não obteve diferença estatística. Mais experimentos devem ser realizados visando avaliar o efeito dessa aplicação na taxa de prenhez.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andersen CY. Commentary - Possible new mechanism of cortisol action in female reproductive organs: physiological implications of the free hormone hypothesis. **J Endocrinol** 2002; 173: 211–217.

Arosh et. al. Expression of Cyclooxygenases 1 and 2 and Prostaglandin E Synthase in Bovine Endometrial Tissue During the Estrous Cycle1, **BIOLOGY OF REPRODUCTION** 67, 161–169 (2002)

Bazer FW, Thatcher WW. 2017. Chronicling the discovery of interferon tau. **Reproduction**, 154:F11-F20 doi 10.1530/REP-17-0257

Bazer, F. W., & Thatcher, W. W. (2012). Conceptus signals for establishment and maintenance of pregnancy: Interferon tau and estrogen. In J. L. Juengel, J. L. Davis, & L. E. Johnson (Eds.), **Reproduction in Domestic Ruminants VII** (pp. 145-162). Nottingham University Press.

DOMINGUES, R.R. et al. Is pregnancy loss initiated by embryonic death or luteal regression? Profiles of pregnancy-associated glycoproteins during elevated progesterone and pregnancy loss. **JDS communications**, v. 4, n. 2, p. 149-154, 2023.

DUONG, H.T. et al. Effects of cortisol on pregnancy rate and corpus luteum function in heifers: an in vivo study. **Journal of Reproduction and Development**, v. 58, n. 2, p. 223-230, 2012.

G. Pugliesi, H.K. Shrestha, M.A. Hannan, G.R. Carvalho, M.A. Beg, O.J. Ginther, Effects of inhibition of prostaglandin F₂ α biosynthesis during preluteolysis and luteolysis in heifers, **Theriogenology**, Volume 76, Issue 4, 2011, Pages 640-651, ISSN 0093-691X

N. Forde, M.E. Beltman, P. Lonergan, M. Diskin, J.F. Roche, M.A. Crowe, Oestrous cycles in *Bos taurus* cattle, **Animal Reproduction Science**, Volume 124, Issues 3–4, 2011, Pages 163-169, ISSN 0378-4320

KOMIYAMA, J. et al. Cortisol is a suppressor of apoptosis in bovine corpus luteum. **Biology of reproduction**, v. 78, n. 5, p. 888-895, 2008.

LEE, H. et al. The role of glucocorticoid in the regulation of prostaglandin biosynthesis in non-pregnant bovine endometrium. **Journal of Endocrinology**, v. 193, n. 1, p. 127-135, 2007.

MEMBRIVE. B.C. et al. Formação do corpo lúteo, luteólise e reconhecimento materno da prenhez. In: LUZ, M.R. et al. **Reprodução Animal: bovinos, caprinos e ovinos**. Santana de Parnaíba [SP]: Editora Manole, 2024. Cap.2, p.46-64.

NISWENDER, G. D. Molecular control of luteal secretion of progesterone. **Reproduction**, v.123, n.3, p.333-339. 2002.

PUGLIESI, G. et al. Effects of inhibition of prostaglandin F₂ α biosynthesis during preluteolysis and luteolysis in heifers. **Theriogenology**, v. 76, n. 4, p. 640-651, 2011.

PUGLIESI, G. et al. Use of Doppler ultrasonography in embryo transfer programs: feasibility and field results. **Animal Reproduction**, v. 15, n. 3, p. 239, 2018.

SALLES, M.G.F.; ARAÚJO, A.A. Corpo lúteo cíclico e gestacional: revisão. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 34, n. 3, p. 185-194, 2010.

SILVA, P.R.B. et al. **Regulação farmacológica do ciclo estral de bovinos**. PUBVET, Londrina, V. 5, N. 39, Ed. 186, Art. 1254, 2011.

TOUTAIN, P. L. et al. Dexamethasone in cattle: pharmacokinetics and action on the adrenal gland. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 5, n. 1, p. 33-43, 1982.

VIRBAC. **Dexaforce**®. Produtos Terapêuticos. São Paulo. Acessado em 08 set. 2024. Online. Disponível em: <https://br.virbac.com/products/ferro/dexaforce>