

## **EFEITO DO IBUPROFENO ADMINISTRADO UMA HORA ANTES DA INOVULAÇÃO DE EMBRIÕES BOVINOS**

*Narváez H.J.<sup>1</sup>, Fontes R.S.<sup>2</sup>, Costa R.L.D.<sup>3</sup>, Moreira L.Z.<sup>4</sup>, Micán G.M.<sup>5</sup>*

<sup>1</sup>UENF/Laboratório de Reprodução e Melhoramento Genético Animal, javiernarvaezvet@gmail.com

<sup>2</sup>UENF/Laboratório de Reprodução e Melhoramento Genético Animal, rfontes@uenf.br

<sup>3</sup>Pesquisador da APTA Regional Extremo Oeste, Andradina-SP, rldcosta@apta.sp.gov.br

<sup>4</sup>UENF/Laboratório de Reprodução e Melhoramento Genético Animal, leonnizini@hotmail.com

<sup>5</sup>Laboratório de Reprodução e Melhoramento Genético Animal, ginamican@hotmail.com

**Resumo** – Algumas pesquisas descrevem aumento nas taxas de prenhez em receptoras de embriões após a administração de antiinflamatórios, como estratégia para inibir a atividade da enzima ciclooxigenase e síntese de  $PGF2\alpha$ , possivelmente desencadeado por um processo inflamatório local induzido pela manipulação do trato reprodutivo no momento da inovulação dos embriões. Avaliou-se o efeito do ibuprofeno administrado uma hora antes da inovulação de embriões bovinos, visando melhorar as taxas de prenhez. Após a avaliação da resposta ao protocolo de sincronização do estro, 76 fêmeas selecionadas como receptoras de embriões foram distribuídas em dois grupos (G) experimentais: G1 (n=25) receptoras usadas como controle, G2 (n=30) receptoras que receberam ibuprofeno 5mg/kg, I.M, uma hora antes da inovulação dos embriões. As taxas de prenhez foram de 16% (4/25) e 43,3% (13/30), para os grupos G1 e G2, respectivamente. Observou-se diferença estatística ( $P<0,024$ ) na taxa de prenhez do G2 quando comparado ao G1. A administração do ibuprofeno por via intramuscular uma hora antes da inovulação dos embriões resultou em melhor taxa de prenhez em receptoras da raça Nelore.

**Palavras-chave:** bovinos, transferência de embriões, antiinflamatórios não esteróides, prostaglandinas, taxa de prenhez.

**Área de Conhecimento:** Medicina Veterinária

### **Introdução**

O ibuprofeno é um potente antiinflamatório não esteróide derivado do ácido propiônico e classificado como antiinflamatório não seletivo. Tem a capacidade de inibir a atividade das duas isoformas da enzima ciclooxigenase (COX 1 e 2) (ELLI et al., 2001), enzimas que têm como função catalisar e transformar o ácido araquidônico em prostaglandinas (RADI e KHAN, 2006).

Na reprodução de ruminantes, a prostaglandina  $F2\alpha$  ( $PGF2\alpha$ ), tem um reconhecido mecanismo que leva a regressão do corpo lúteo (CL) e conseqüentemente início de um novo ciclo estral (ODENSVIK et al., 1989). A administração de antiinflamatórios como substâncias inibidoras da síntese das prostaglandinas vem sendo amplamente utilizada no momento da inovulação dos embriões em fêmeas receptoras da espécie bovina, ovina e caprina, com a finalidade de proteger a funcionalidade do CL e o

desenvolvimento do embrião, de uma possível liberação precoce de PGF2 $\alpha$ , provocada pela manipulação do trato reprodutivo durante a inovulação dos embriões (ELLI et al., 2001). Dessa forma, o trabalho teve como objetivo avaliar o efeito do ibuprofeno administrado uma hora antes da inovulação de embriões bovinos, visando melhorar as taxas de prenhez.

### **Metodologia**

O trabalho foi realizado na APTA, Regional Extremo Oeste - Andradina (SP), nos meses de novembro de 2007 a fevereiro de 2008. Foram selecionadas para o estudo 70 vacas Nelore Padrão e 30 novilhas Nelore Mocho, de acordo com uma avaliação clínica geral, exame ginecológico (palpação via transretal dos órgãos genitais), peso e qualificação do escore corporal na escala de 1 a 9, de acordo com RICHARD et al. (1986). Para induzir a sincronização do estro, as fêmeas selecionadas foram submetidas a tratamento hormonal em dia aleatório do ciclo estral (dia 0) com a colocação de um dispositivo intravaginal de 1,9g de progesterona mais uma aplicação intramuscular (I.M) de 2ml de Cronibest<sup>®</sup> (2mg de Benzoato de estradiol). No Dia 8 o dispositivo intravaginal de progesterona foi removido e administrou-se uma dose (I.M) de 2ml de Cronibem<sup>®</sup> - PGF2 $\alpha$  (150 $\mu$ g de D-cloprostenol). Após 24 horas a PGF2 $\alpha$  (dia 9), todos os animais receberam uma dose de 1ml de Cronibest<sup>®</sup> (1mg de BE). No 6º dia do ciclo estral as receptoras foram submetidas a exame ultra-sonográfico utilizando transdutor linear 5.0/7.5 Mhz por via transretal, com a finalidade de avaliar a resposta das receptoras ao protocolo hormonal, com conseqüente formação de corpo lúteo (CL). Foram consideradas receptoras aptas para receber embrião, somente, aquelas que apresentaram CL  $\geq$  a 13mm de diâmetro. Os

embriões inovulados no presente trabalho pertenciam ao banco genético da APTA, Regional Extremo Oeste, que já haviam sido coletados e congelados em trabalhos anteriormente realizados, contendo os dados de qualidade e estágio de desenvolvimento para cada estrutura. Os embriões encontravam-se congelados em etilenoglicol, crioprotetor que permite a transferência direta das estruturas. No dia da inovulação (dia 7 do ciclo estral) todas as receptoras foram submetidas à anestesia epidural baixa, 4ml de cloridrato de lidocaína a 2% e realizada limpeza do reto e higienização da genitália externa com água e álcool 70%. A inovulação dos embriões foi realizada por procedimento não cirúrgico no corno uterino ipsilateral ao ovário com corpo lúteo.

Uma hora antes da inovulação dos embriões foram formados os dois grupos (G) experimentais, as receptoras e os embriões foram aleatoriamente alocados dentro de cada grupo, objetivando evitar efeitos individuais nos resultados: G1 – controle, que receberam 5ml de solução salina fisiológica por via I.M; G2 – ibuprofeno-IM que receberam 5 mg/kg de ibuprofeno<sup>®</sup> por peso vivo via I.M.

O diagnóstico da gestação foi realizado, 35 a 40 dias após a inovulação dos embriões, por meio ultra-sonográfico utilizando um transdutor linear 5.0/7.5 Mhz por via transretal.

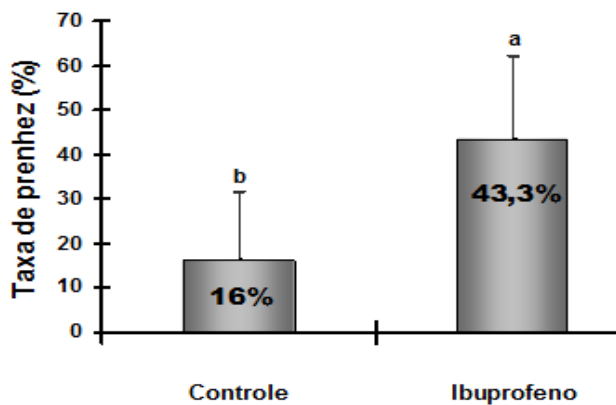
Para o análise da taxa de prenhez e qualidade dos embriões, utilizou-se o teste exato de Fisher (CHISQ / Fisher, SAS, 1999).

### **Resultados**

Os resultados do presente estudo forneceram evidências que a sincronização do estro e da ovulação em fêmeas da raça Nelore, utilizando um dispositivo intravaginal de progesterona associado ao benzoato de estradiol e PGF2 $\alpha$ , proporcionou alta taxa da ovulação (90% e

83,3%, vacas e novilhas, respectivamente) determinada por ultra-sonografia através da formação de CL.

Em relação à taxa de prenhez observada no grupo G1 – controle e grupo G2 – ibuprofeno-IM, estas foram de 16% (4/25) e 43,3% (13/30), respectivamente. Foi possível determinar diferença ( $P < 0,024$ ) do G2 – ibuprofeno-IM, quando comparado o grupo G1 – controle (Figura 1).



**Figura. 1. Taxa de prenhez do grupo G2 – ibuprofeno-IM de 27,3% em relação ao grupo G1 – controle.**

As porcentagens de prenhez para os embriões grau I do grupo G1 – controle e grupo G2 – Ibuprofeno-IM foram de,  $9,09 \pm 0,90$  e  $40 \pm 1,30$  e para os embriões grau II foram de  $20 \pm 2,00$  e  $62,5 \pm 1,82$  e 0, respectivamente (Tabela 1). Houve diferença significativa ( $P < 0,05$ ) em relação às taxas de prenhez dos embriões grau I do grupo G2 – Ibuprofeno-IM quando comparado com o grupo G1 – controle, da mesma forma a tendência anterior se manteve nas taxas de prenhez dos dois grupos experimentais para os embriões classificados como grau II. A taxa de prenhez para os embriões grau III, para ambos os grupos experimentais foi de 0%, respectivamente.

## Discussão

A melhora observada na taxa de prenhez do grupo tratado com ibuprofeno foi provavelmente, à inibição da síntese de  $PGF2\alpha$  pela ação do antiinflamatório na minimização dos efeitos deletérios de  $PGF2\alpha$  no desenvolvimento embrionário, proporcionando assim, maior viabilidade ao embrião no mecanismo de implantação. É importante salientar que, neste trabalho não foram quantificados os metabólitos de  $PGF2\alpha$  antes ou depois da inovulação dos embriões, o que poderia restringir a discussão dos dados, no entanto, baseado nos estudos realizados que demonstraram metabólitos de  $PGF2\alpha$  antes e depois da inovulação dos embriões (SCENNA et al., 2005) e a evidência das propriedades farmacológicas do ibuprofeno em inibir a síntese das prostaglandinas (ELLI et al., 2001), é possível levar em consideração estas abordagens no entendimento dos resultados do presente estudo. Contudo, acredita-se que a utilização do ibuprofeno com a finalidade de melhorar as taxas de prenhez em programas de TE em bovinos, é feita com a aplicação do antiinflamatório uma única vez e no mínimo 30 minutos antes da inovulação dos embriões, considerando o tempo de absorção e a estabilização dos níveis sanguíneos requeridos.

Corroborando com os resultados deste trabalho, ELLI et al. (2001) avaliaram o efeito do ibuprofeno 5 mg/kg de peso vivo, (I.M) em novilhas da raça Holandesa, uma hora antes da inovulação dos embriões. Os embriões utilizados correspondiam a um programa de TE convencional e criopreservados. A taxa de prenhez do grupo tratado com ibuprofeno apresentou diferença ( $P < 0,05$ ) em relação ao grupo controle (82% vs 56%, respectivamente)

demonstrando o efeito do ibuprofeno na melhora das taxas de prenhez em bovinos.

**Tabela 1.** Efeito da qualidade do embrião (média ± E.P.M) sobre as taxas de prenhez (%) para cada grupo experimental

Grupos de tratamento	Taxa de prenhez total (%)	Taxa de prenhez (%)		
		Qualidade dos embriões		
		Embriões grau I n/n	Embriões grau II n/n	Embriões grau III n/n
G1 – controle	16	9,09 ± 0,90 <sup>b</sup> (1/11)	20 ± 2,00 <sup>b</sup> (1/5)	0 <sup>a</sup> (0/2)
G2 – ibuprofeno-IM	43,3	40 ± 1,30 <sup>a</sup> (6/15)	62,50 ± 1,82 <sup>a</sup> (5/8)	0 <sup>a</sup> (0/3)

IM = intramuscular. Médias seguidas por letras diferentes, na mesma coluna, diferem entre si pelo teste exato de Fisher (P<0,0)

Da mesma forma, SCENNA et al. (2005) conseguiram constatar o efeito (P<0,05) do flunixin meglumine (FM) no acréscimo das taxas de prenhez em vacas e novilhas, utilizadas como receptoras de embriões de origem: a fresco ou congelado.

Entretanto, os resultados deste estudo diferem dos obtidos por MCNAUGHTAN (2004), o qual não encontrou efeito significativo na aplicação do FM antes da inovulação dos embriões, em novilhas Hereford x Angus. Embora, o presente trabalho tenha utilizado o ibuprofeno como ferramenta farmacológica

Quanto ao efeito da qualidade do embrião sobre as taxas de prenhez é possível considerar a utilização do ibuprofeno por via intramuscular para incrementar as taxas de prenhez de embriões grau I e II, principalmente. Tendo uma maior aplicação para embriões grau II, devido, a estes apresentarem maior susceptibilidade aos efeitos deletérios de PGF<sub>2α</sub> em relação aos embriões grau I.

Estes resultados são semelhantes aos descritos por SCENNA et al. (2005), que relataram melhores taxas de prenhez de embriões grau II do grupo tratado com FM em relação ao grupo controle (64,2% e 53,5%, respectivamente).

Em trabalhos anteriores, ELLI et al. (2001), observaram um aumento considerável nas taxas de prenhez para ambos os graus de qualidade (I e II) após a administração de ibuprofeno, o que concorda com os achados do presente estudo.

### Conclusão

A sincronização do estro e da ovulação com dispositivo intravaginal de progesterona (CIDR<sup>®</sup>) associado ao benzoato de estradiol e PGF<sub>2α</sub>, proporcionou altas taxas da ovulação determinado através da formação de CL.

O Ibuprofeno administrado por via intramuscular teve efeito significativo no aumento das taxas de prenhez dos embriões grau I e II de qualidade e a administração do antiinflamatório uma hora antes da inovulação dos embriões melhorou as taxas de prenhez de receptoras da raça Nelore.

### Referências

- ELLI, M.; GAFFURI.; B.; FRIGERIO, A. et al. Effect of a single dose of ibuprofen lysinate before embryo transfer on pregnancy rates in cows. **J. Reprod. Fertil.**, v.121, p.151-54, 2001.
- McNAUGHTAN, J. *The effect of prostaglandin inhibitor on pregnancy rates of heifer embryo transfer recipients.* 38p. 2004. Master of

Science. Department of Plant & Animal Sciences. Brigham Young University. Estados Unidos.

ODENSVIK, K.; CORT, N.; BASU, S. et al. Effect of flunixin meglumine on prostaglandin F2 $\alpha$  synthesis and metabolism in the pig. **J. Vet. Pharm. Thera.**, v.12, p.307-311, 1989.

RADI, Z.A.; KHAN, N.K. Effects of cyclooxygenase inhibition on the gastrointestinal tract. **Exp. Toxicol. Pathol.**, v.58, p.163-173, 2006.

RICHARDS, M.W.; SPITZER, J.C.; WARNER, M.B. Effect of varying levels postpartum nutrition body condition at calving on subsequent reproductive performance in beef cattle. **J. Anim. Sci.**, v.62, p.301-306, 1986.

SAS Institute Inc. *SAS user's guide: statistic*, version 8 Cary, N.C, 1999.

SCENNA, F.N.; HOCKETT, M.E.; TOWNS, T.M. et al. Influence of a prostaglandin synthesis inhibitor administered at embryo transfer on pregnancy rates of recipient cows. **Prost. Other Lipid Mediators.**, v.78, p.38-45, 2005.