



Avaliação metabólica de um dispositivo intravaginal polimérico para a administração de cálcio e magnésio em ruminantes

[*Metabolic evaluation of a polymer intravaginal device for the administration of calcium and magnesium in ruminants*]

G.P.T. Silva¹, L.B. Farias¹, R.A. Pereira², M.N. Corrêa², F.A.B. Del Pino²,
C.C. Brauner^{2*}

¹Aluno de pós-graduação - Núcleo de Pesquisa, Ensino e Extensão em Pecuária - Universidade Federal de Pelotas - Pelotas, RS

²Núcleo de Pesquisa, Ensino e Extensão em Pecuária - Universidade Federal de Pelotas - Pelotas, RS

RESUMO

O objetivo do estudo foi avaliar a disponibilidade de cálcio (Ca^{2+}) a partir de duas formas farmacêuticas (oral e intravaginal) e o seu efeito sobre o metabolismo de ruminantes. O estudo foi realizado na fazenda experimental da Universidade Federal de Pelotas, foram estudadas 24 ovelhas lactantes, divididas de forma randomizada em 4 grupos: dispositivo tratamento (DT); dispositivo controle (DC); oral tratamento (OT); e oral controle (OC). Os animais tratados receberam formiato de cálcio e cloreto de magnésio, as avaliações foram realizadas após a administração dos tratamentos. Foi feita avaliação de cálcio total (CaT), magnésio (Mg), proteínas plasmáticas totais (PPT), aspartato aminotransferase (AST), gama glutamil transpeptidase (GGT), ureia, albumina e pH urinário, e realizado exame clínico em todos os animais. As concentrações séricas de CaT, CaI e Mg diferiram entre os grupos ($P \leq 0,05$), os animais dos grupos DT e DC, diferiram nas três avaliações, o grupo DT apresentou as maiores médias, sendo significativamente igual ao grupo OT. Não houve diferença nas concentrações séricas de PPT, AST, GGT, Albumina, Ureia e pH urinário. Conclui-se que a disponibilidade sanguínea de CaT, CaI e Mg é igual quando a administração de formiato de cálcio e magnésio é por via intravaginal ou por via oral, sem alterar outros parâmetros metabólicos avaliados.

Palavras-chave: cálcio, fármacos, hipocalcemia, magnésio

ABSTRACT

The aim of the study was to evaluate the availability of calcium (Ca^{2+}) from two pharmaceutical forms (oral and intravaginal) and its effect on the metabolism of ruminants. The study was carried out at the experimental farm of the Federal University of Pelotas. Twenty-four lactating ewes were randomly divided into 4 groups: treatment device (TD); control device (DC); oral treatment (OT); and oral control (OC). Treated animals received calcium formate and magnesium chloride, evaluations were performed after administration of the treatments. Total calcium (CaT), magnesium (Mg), total plasma proteins (PPT), aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamyl transpeptidase (GGT), urea, albumin and urinary pH, and clinical examination were performed on all animals. Serum CaT, CaI and Mg levels differed between the groups ($P \leq 0.05$), the animals in the DT and DC groups differed in the three evaluations, the DT group had the highest mean values, being significantly equal to the OT group. There was no difference in the serum concentrations of PPT, AST, GGT, Albumin, Urea and urinary pH. In conclusion, the blood availability of CaT, CaI and Mg is the same when administration of calcium and magnesium formate is intravaginal or orally, without altering other metabolic parameters evaluated.

Keywords: calcium, drugs, hypocalcemia, magnesium

Recebido em 10 de janeiro de 2018

Aceito em 15 de abril de 2019

*Autor de correspondência (corresponding author)

E-mail: cassioch@gmail.com

INTRODUÇÃO

A hipocalcemia é uma doença metabólica que ocorre quando os mecanismos homeostáticos do organismo não conseguem manter a concentração sérica de cálcio (Ca^{2+}) dentro dos limites fisiológicos, geralmente no final da gestação e início da lactação (Horst *et al.*, 1997) de ovinos e bovinos. Por ser uma fase de grande exigência de nutrientes, o período gestacional é marcado pelo aumento das necessidades nutricionais para a produção de colostro e manutenção do organismo (Goff, 2008). Assim, fatores como a idade, nível de produção e partos gemelares podem aumentar os riscos para a hipocalcemia (Goff, 2006). Além disso, a diminuição dos níveis séricos de magnésio (Mg) pode agravar ainda mais o quadro do distúrbio, pois o Mg é fundamental para a atividade completa do receptor do paratormônio (PTH), atuando como cofator da enzima adenilciclase e da fosfolipase C (Goff, 2006). Desta forma, métodos profiláticos que causem a diminuição de magnésio, não são benéficos para a saúde pós-parto de vacas leiteiras.

Na pecuária leiteira, 25 a 54% das vacas apresentam hipocalcemia subclínica, acarretando significativamente perdas econômicas no sistema de produção (Reinhardt *et al.*, 2011). Henze *et al.* (1994) evidenciaram que cerca de 50% das ovelhas gestantes apresentam calcemia menor que 8,4mg/dL nas últimas semanas da gestação, Oliveira *et al.* (2014), estudaram ovelhas em diferentes estágios de gestação (terço inicial, médio e final) e apresentam níveis de cálcio de 9,39, 9,22 e 8,86mg/dL, respectivamente, redução que pode ser atribuída ao crescimento do feto e a produção do colostro, todos os níveis séricos abaixo dos valores de referência (11,5 – 12,8mg/dL) (Kaneko *et al.*, 2008).

Com o objetivo de reduzir perdas relacionadas à hipocalcemia, diversas estratégias têm sido empregadas. Uma delas é a dieta aniônica, definida pela diferença em miliequivalentes dos cátions e ânions por quilograma de matéria seca, faz com que ocorra uma baixa no pH sanguíneo, aumentando os níveis de Ca^{2+} , em decorrência da: melhor absorção intestinal de Ca^{2+} ; maior disponibilização do Ca^{2+} ligado a albumina; aumento da reabsorção óssea; e tornando os ossos menos refratários ao Ca^{2+} , interferindo assim nos níveis séricos e regulação dos

hormônios responsáveis pela homeostase do cálcio, (Martins *et al.*, 2016). No entanto, Blanc *et al.* (2014) afirmam que dieta aniônica não diminui hipocalcemia subclínica em alguns casos, além de ser uma prática que exige maior manejo dos animais, dificultando a adoção pelos produtores. A incorporação de zeólitos na dieta (Goff, 2008), a administração de óleos vegetais que se ligam ao Ca^{2+} formando um sabão insolúvel com função de reduzir a absorção de Ca^{2+} da dieta (Wilson, 2003) e a vitamina D ativa (Goff, 2008) também são alternativas utilizadas. Além disso, a administração de sais de cálcio em bolus como citrato de cálcio, carbonato de cálcio, cloreto de cálcio, formiato de cálcio e propionato de cálcio (Hanzlik *et al.*, 2005, Blanc *et al.*, 2014; Oetzel, 2013), são outras ferramentas que podem ser empregadas tanto na prevenção quanto no tratamento da hipocalcemia. Porém, Hernandez e Weaver (2016) concluíram que a suplementação estratégica de Ca^{2+} após o parto não é suficiente para prevenir a hipocalcemia, por isso ainda é constante a busca por alternativas metafiláticas realmente eficazes na prevenção da hipocalcemia.

Diante da diversidade de fontes de cálcio disponíveis, o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas para uso veterinário, bem como a busca de diferentes vias de administração, possuem papel importante em pesquisas de métodos de prevenção e tratamento da hipocalcemia, principalmente porque os ruminantes apresentam uma barreira de absorção de fármacos particular, o ambiente ruminal, demandando terapias mais longas ou até mesmo formas farmacêuticas que suportem a passagem pelo rúmen, sem sofrer degradação. Assim, dispositivos de liberação sustentada que resistam ao ambiente ruminal ou que usem vias de administração alternativas em ruminantes, são ferramentas estudadas para tentar contornar estes entraves e garantir melhor desempenho dos métodos de prevenção e/ou tratamento da hipocalcemia.

A via intravaginal é uma via potencial para a administração de fármacos em ruminantes (Hani *et al.*, 2010; Oliveira *et al.*, 2015), podendo ser usada não somente para efeito local, mas também sistêmico, pois sua superfície apresenta elevada vascularização sanguínea, não sofre efeito de passagem pelo rúmen e tem significativa permeabilidade a alguns fármacos (Valenta,

2005). Por isso, esta via já é bastante utilizada em medicina veterinária, principalmente para implantes intravaginais usados para administração de esteroides, anti-helmínticos e antibióticos (Brayden *et al.*, 2010), com destaque para a administração de hormônios em bovinos (Wiltbank *et al.*, 2014).

Desta forma, o objetivo deste estudo foi avaliar a disponibilidade de cálcio a partir de duas formas de administração (oral e intravaginal) e o seu efeito sobre o metabolismo de ruminantes. A hipótese formulada é de que a disponibilidade de cálcio é maior quando o formiato de cálcio é administrado através de um dispositivo intravaginal do que pela via oral.

METODOLOGIA

O experimento foi conduzido na fazenda experimental da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), localizada no município de Capão do Leão/RS, no sul do Brasil (latitude: -31°48'06.16" e longitude: -52°31'01.74"). Os animais foram mantidos, sob as mesmas condições de manejo durante todo o período experimental, alocados em baias individuais com água *ad libitum* durante às 6 horas de coletas de sangue. Após este período, eram colocadas em pastagem de azevém (*Lolium multiflorum*), até as próximas coletas, retornando apenas para os manejos. Foram utilizadas 24 ovelhas lactantes da raça Corriedale previamente pesadas (peso inicial médio de 47,5kg) e divididas de forma randomizada em 4 grupos: Grupo Dispositivo Tratamento (DT), recebendo dispositivo intravaginal contendo formiato de cálcio e cloreto de magnésio (n= 6); Grupo Dispositivo Controle (DC), que recebeu dispositivo intravaginal base (sem substâncias ativas) (n= 6); Grupo Oral Tratamento (OT), recebendo solução oral contendo formiato de cálcio e cloreto de magnésio (n= 6) e finalmente, Grupo Oral Controle (OC), recebeu solução oral de solução salina (n= 6).

Os dispositivos utilizados para os tratamentos possuíam a forma de projétil e tamanho que possibilitou sua inserção e retenção no interior da vagina da ovelha. A descrição detalhada das etapas de preparação dos dispositivos poliméricos está descrita na patente nº BR 1020140291687 (Del Pino *et al.*, 2016). A solução oral foi preparada da seguinte forma:

foram pesados 15g de Formiato de Ca e 5,7g de Cloreto de Mg e em seguida dissolvidos em 50ml de água destilada em agitador magnético TMA10CFI (Thelga®, Belo Horizonte, Brasil).

As soluções orais foram administradas com o auxílio de uma seringa de 60ml, evitando assim possíveis perdas, enquanto os dispositivos intravaginais foram administrados por aquela via de forma asséptica. As coletas de sangue foram realizadas por punção da veia jugular, utilizando-se o sistema Vacutainer® (BD Diagnostics®, São Paulo, Brasil), sem anticoagulante, para obtenção do soro por centrifugação a 3000rpm em centrífuga de tubos para avaliação das concentrações de cálcio total (CaT), magnésio (Mg), proteínas plasmáticas totais (PPT), aspartato aminotransferase (AST), gama glutamil transpeptidase (GGT), ureia e albumina.

Durante as 6 primeiras horas após a administração dos tratamentos, as coletas foram realizadas com intervalo de 30 minutos. Após, foram coletadas amostras nas horas 12, 24 e 48 pós administrações. Para avaliação do pH urinário foi realizada coleta de urina nos momentos 0, 3, 6, 12, 24 e 48 horas em relação aos tratamentos. O pH foi avaliado por peagâmetro de bancada modelo TecnoPON mPA 210® (Ms TecnoPON Instrumentação®, São Paulo, Brasil). Nos mesmos momentos foram realizados exames clínicos de todos os animais, a fim de acompanhar possíveis alterações fisiológicas. Foram mensuradas as frequências cardíaca (FC), respiratória (FR), temperatura retal, movimentos ruminais, tempo de perfusão capilar (TPC) e coloração das mucosas oral, ocular e vaginal.

As análises séricas de CaT, Mg, PPT, ureia, AST e GGT e albumina foram realizadas através de método colorimétrico por Kits (Labtest®, Lagoa Santa, Brasil) através de leitura em analisador bioquímico automático modelo Labmax Pleno (Labtest®, Lagoa Santa, Brasil). As análises de cálcio ionizado (CaI) foram realizadas através da seguinte fórmula: $(6 \cdot CaT - ((0,19 \cdot PPT) + albumina)) / (3 \cdot ((0,19 \cdot PPT) + albumina) + 6)$ (Labtest®, Lagoa Santa, Brasil).

Os dados foram analisados utilizando análise de medidas repetidas (ANOVA) no programa NCSS (2005) (Hintze, J. 2005) considerando-se como efeito aleatório o animal, assim como efeitos

fixos de tratamento (DT, DC, OT), período (0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 12; 24 e 48 horas) e as interações entre tratamento, período e animais (Full Model). As comparações entre médias foram submetidas ao teste de Tukey-Kramer, adotou-se como nível de significância $P \leq 0,05\%$. O estudo foi aprovado (número 2563) pela Comissão de Ética em Uso de Animais na Universidade Federal de Pelotas.

RESULTADOS

As concentrações séricas de CaT apresentaram variação ($P \leq 0,05$) de acordo com o tratamento, sendo que os animais do grupo DT apresentaram maior média, diferente do grupo DC e igual ao grupo OT e OC ($P > 0,05$). Ainda foi observada uma interação entre as coletas e tratamentos ($P = 0,007$) (Fig. 1). Nas concentrações de CaI houve efeito do tratamento ($P = 0,04$), sendo diferentes

os grupos DT e DC ($P < 0,05$), os animais do grupo DT apresentaram maiores médias, do que as ovelhas do grupo OT e OC não diferiram de ambos os grupos. Não ocorreu interação entre as coletas e tratamentos ($P = 0,16$) (Fig. 2). Em relação às concentrações séricas de Mg, houve efeito do tratamento ($P = 0,002$), sendo os grupos DT e OC diferentes do grupo DC, mas ambos não diferiram do grupo OT. Sem interação entre coletas e tratamentos ($P = 0,04$) (Fig. 3). Os valores de CaT, CaI e Mg podem ser observados na Tab. 1.

As concentrações séricas de PPT, AST, GGT, Albumina, Ureia e pH urinário não diferiram entre os grupos estudados (Tab. 2). Após a administração dos dispositivos intravaginais contendo formiato de cálcio e cloreto de magnésio, os animais apresentaram sintomas clínicos de vaginite leve a moderada.

Tabela 1. Valores médios \pm erro-padrão de CaT, CaI e Mg de ovelhas da raça Corriedale submetidas a administração de diferentes formas farmacêuticas para administração de formiato de cálcio e cloreto de magnésio durante experimento DT (n= 6), DC (n= 6), OT (6) e OC (n= 6)¹

	Grupos Dispositivo		Grupos Oral		Valores de p
	DT	DC	OT	OC	
CaT	9,91 \pm 0,38 ^a	8,33 \pm 0,38 ^b	9,29 \pm 0,39 ^{ab}	9,50 \pm 0,43 ^{ab}	P= 0,05
CaI	6,05 \pm 0,23 ^a	5,04 \pm 0,23 ^b	5,43 \pm 0,23 ^{ab}	5,23 \pm 0,26 ^{ab}	P=0,04
Mg	2,56 \pm 0,14 ^a	1,69 \pm 0,14 ^b	2,10 \pm 0,14 ^{ab}	2,36 \pm 0,16 ^a	P=0,002

a,b Nas linhas, os valores com letras diferentes diferem ($P < 0,05$). ¹As ovelhas foram divididas de forma homogênea em 4 grupos: DT, recebeu dispositivo intravaginal contendo formiato de cálcio e cloreto de magnésio; DC, recebeu dispositivo intravaginal base (sem substâncias ativas); OT recebeu solução oral contendo formiato de cálcio e cloreto de magnésio; OC, recebeu solução salina oral.

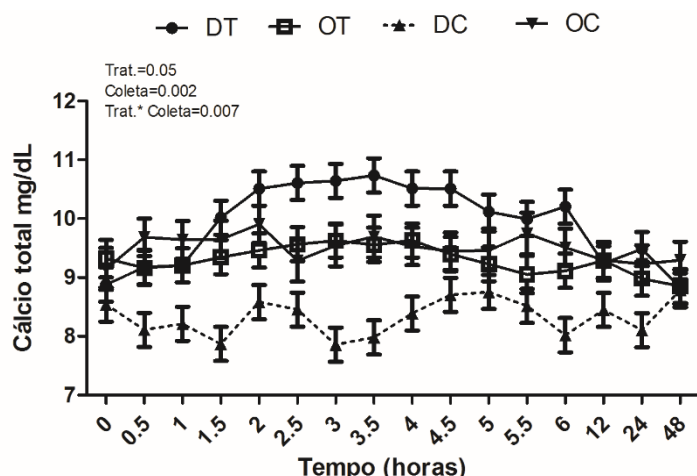


Figura 1. Concentrações séricas de cálcio total de ovelhas da raça Corriedale submetidas à administração de diferentes formas farmacêuticas de fontes de cálcio e magnésio durante experimento.

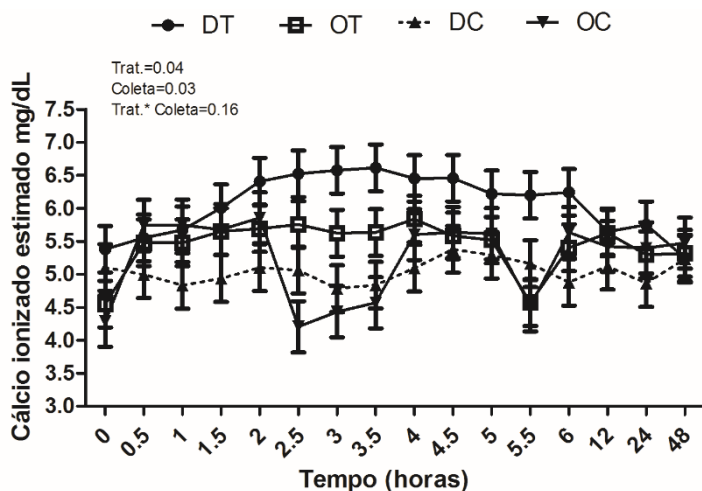


Figura 2. Concentrações séricas de cálcio ionizado de ovelhas da raça Corriedale submetidas à administração de diferentes formas farmacêuticas de fontes de cálcio e magnésio durante experimento.

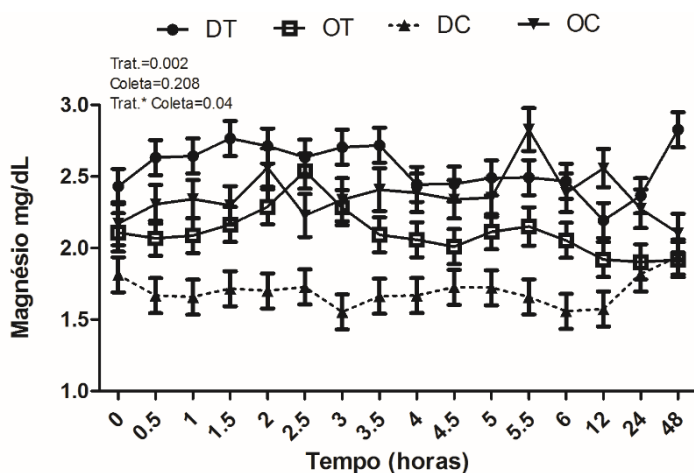


Figura 3. Concentrações séricas de magnésio de ovelhas da raça Corriedale submetidas à administração de diferentes formas farmacêuticas de fontes de cálcio e magnésio durante experimento.

Tabela 2. Médias±erro-padrão de parâmetros metabólitos de ovelhas da raça Corriedale submetidas a administração de diferentes formas farmacêuticas para a administração de formiato de cálcio e magnésio durante experimento DT (n= 6), DC (n= 6), OT (n= 6) e OC(n= 6)¹

Metabólitos	Grupos Dispositivo		Grupo Oral		Valores de p
	DT	DC	OT	OC	
PPT (mg/dL)	7,04±0,27	7,01±0,27	7,27±0,28	7,11±0,31	P=0,91
Albumina (mg/dL)	2,29±0,09	2,35±0,09	2,42±0,10	2,63±0,11	P=0,16
Ureia(mg/dL)	34,91±3,28	39,35±3,28	35,18±3,32	33,18±3,71	P=0,62
AST(mg/dL)	157,5±12,99	183,93±12,99	180,02±13,13	162,44±14,70	P=0,43
GGT(mg/dL)	52,88 ±3,69	51,11 ±3,69	41,87 ±3,73	46,30±4,18	P=0,18
pH urinário	7,97±0,07	7,86±0,08	8,15±0,07	8,18±0,09	P=0,33

¹As ovelhas foram divididas de forma homogênea em 4 grupos: DT, recebeu dispositivo intravaginal contendo formiato de cálcio e cloreto de magnésio; DC recebeu dispositivo intravaginal base (sem substâncias ativas); OT recebeu solução oral contendo formiato de cálcio e cloreto de magnésio; OC recebeu solução salina oral. PPT= Proteínas Plasmáticas Totais. AST= Aspartato Aminotransferase. GGT= Gama Glutamil Transpeptidase.

DISCUSSÃO

Diante dos resultados de CaT e CaI, que diferiram entre os grupos DT e DC, comprovou-se que o uso de dispositivo intravaginal contendo formiato de cálcio pode ser um método alternativo e eficiente de fornecimento de cálcio por propiciar significativa absorção, possivelmente pela alta vascularização vaginal, a qual permite uma relativa permeabilidade de substâncias (Oliveira *et al.*, 2015). Deve-se considerar, que o favorecimento na absorção de Ca^{2+} pela via intravaginal aumenta a disponibilidade sanguínea pelo fato de não haver passagem pelo rúmen, não havendo assim degradação pela flora ruminal e/ou inativação parcial (Valenta, 2005). Ainda, este tipo de administração tem uma potencial utilização em diferentes sistemas produtivos, uma vez que se trata de uma forma de aplicação mais simples, segura e de fácil emprego por diferentes profissionais envolvidos nestes sistemas.

Entre os grupos DT e OT não houve diferença estatística dos níveis de CaT e CaI, comprovando que a via intravaginal tem eficiência similar à via oral (VO), disponível comercialmente, visto que o formiato de cálcio por VO foi comprovado ter biodisponibilidade considerável em humanos (Hanzlík *et al.*, 2005). Em mulheres, os mesmos autores administraram formiato de cálcio por VO e observaram aumento do cálcio sérico total em 9% aos 30 minutos, 15% aos 60 minutos e 60% aos 270 minutos após a administração, quando comparado com o carbonato e citrato de cálcio demonstrando que o formiato como fonte de cálcio apresenta uma eficácia no aumento gradativo dos níveis calcêmicos. De forma semelhante, nosso trabalho revelou que os animais que receberam dispositivo intravaginal com formiato de cálcio e cloreto de magnésio (DT) mantiveram por mais tempo os níveis de CaT e de CaI, quando comparado aos demais grupos. Desta forma, considerando-se um animal em um estado desafiador da metabolização do cálcio (final de gestação, início de lactação), a forma intravaginal pode ter potencial maior de utilização, podendo tornar-se uma alternativa para prevenir a hipocalcemia, pois segundo Hernandez e Weaver (2016) faltam alternativas para prevenir esta doença. Estudos estão sendo realizados como o de Hansen (2016) que desenvolveu uma cápsula, contendo cloreto e proprionato de cálcio, rapidamente liberados no

rúmen, sem causar irritação e inflamação da mucosa ruminal, a fim de prevenir e tratar a hipocalcemia em rebanhos leiteiros, assim como Naito *et al.* (2006) que desenvolveram um dispositivo intravaginal contendo derivados da vitamina D, especialmente a 1α -hidroxivitamina D3 e/ou a 1,25 di-hidroxivitamina D3, também com o objetivo de prevenir e tratar esse transtorno.

Oetzel (2013) relatou em seu estudo que o tratamento oral é eficaz dentro de 30 minutos, persistindo por até 4-6 horas, o que concorda com nossos resultados quando as administrações foram feitas por via oral e intravaginal, permitindo que esta última possa figurar entre as possíveis alternativas de administração de sais de cálcio para prevenção/tratamento de hipocalcemia (Fig. 1 e 2). Além disso, existem algumas inconsistências sobre a administração oral, onde há resultados com aumento dos níveis séricos de cálcio (Blanc *et al.*, 2014), enquanto em outros trabalhos não foram encontradas as mesmas tendências, até 9 horas após o parto (Melendez, 2002). Nossos resultados demonstram que o DT manteve os níveis séricos de cálcio até 6 horas acima dos níveis do OT, contudo os dois grupos tiveram os níveis dentro dos padrões fisiológicos considerados normocalcêmicos para concentrações de CaI (acima de 4,25md/dL) (Radostits *et al.*, 2002) o que demonstra boa biodisponibilidade do formiato de cálcio quando administrado por via intravaginal.

As concentrações séricas de Mg maiores no grupo DT do que no DC demonstram que o dispositivo intravaginal garante uma boa disponibilidade tanto de cálcio quanto de magnésio. Porém, não houve diferença significativa entre os grupos DT e OT, sendo assim, o dispositivo intravaginal é um bom método de absorção de Mg, bem como foi comprovado para o Ca^{2+} . Além disso, devemos considerar a importância do Mg na prevenção da hipocalcemia, por ser um cofator de ligação do PTH ao receptor (Goff, 2008).

Os resultados da Tab. 2, revelam que não houve efeito da utilização dos dispositivos bem como da solução oral sobre os níveis séricos de PPT, AST, GGT, Albumina, Ureia e pH sanguíneo. Os níveis de PPT, AST, GGT, albumina e ureia permaneceram dentro dos limites fisiológicos

(Radostits *et al.*, 2002), animais sadios apresentam intervalos de 260 a 350UI para AST e até 70UI para GGT (Blood & Radostits, 1989), albumina e ureia para ovinos são, respectivamente, de 2,6 a 4,2g/dL e 17 a 45mg/dL (González *et al.*, 2000). Também observamos que não houve comprometimento hepático ou renal dos animais, evidenciando que as duas formas farmacêuticas são seguras para serem utilizadas na prevenção/terapia da hipocalcemia.

Scott e Wijk (2000) observou inflamação e necrose do abomaso em vacas de diferentes lactações após 3 doses de formiato de cálcio oral (12/12h). A partir disso, o uso do formiato de cálcio pela via intravaginal poderia ser um método de administração de fontes de cálcio mais seguro que a via oral, visto que essa via pode evitar lesões de rúmen e abomaso, comuns pela via oral. Porém, os animais do grupo DT apresentaram vaginite leve a moderada e, segundo Rothen-Weinhold *et al.* (2000), deve-se ter cuidado, pois a via intravaginal apesar de ser pouco estressante, pode desencadear algum processo inflamatório. Desta forma, novos estudos devem ser realizados a fim de buscar soluções para esse problema.

Pela via oral, Oetzel (2013) sugere a utilização de um protocolo de administração constituído de 4 doses em intervalos de 12 horas, sendo a primeira dose aproximadamente 12 horas antes do parto. Entretanto este protocolo pode apresentar dificuldades de manejo e problemas de praticidade, principalmente em virtude da previsão de parto, para a administração da primeira dose (12 horas pré-parto) e, em segundo lugar a difícil administração da dose correta por VO oral em vacas, pela necessidade de contenção dos animais e dos cuidados para não ocorrer falsa via.

Sendo assim, as vantagens do dispositivo intravaginal contendo fontes de cálcio e de magnésio, além de benéficas para ovinos, também poderão ser extrapoladas para vacas leiteiras. Em nosso estudo usamos ovelhas como modelo experimental a fim de ter maior controle experimental e facilidade de manejo, porém com os resultados obtidos projeta-se uma potencial opção de utilização nos sistemas de produção de bovinos leiteiros.

CONCLUSÃO

A disponibilidade sanguínea de CaT, CaI e Mg é igual quando a administração de formiato de cálcio e magnésio é por via intravaginal ou por via oral, sem alterar outros parâmetros sanguíneos avaliados. Sendo assim, a via intravaginal é uma potencial ferramenta para administração de cálcio e magnésio para ruminantes.

REFERÊNCIAS

- BLANC, C.D.; VAN DER LIST, M.; ALY, S.S. *et al.* Blood calcium dynamics after prophylactic treatment of subclinical hypocalcemia with oral or intravenous calcium. *J. Dairy Sci.*, v.97, p.6901-6096, 2014.
- BLOOD, D.C.; RADOSTITS, O.M. *Veterinary medicine*. 7.ed. London: Bailliere Tindal, 1989. p.1502.
- BRAYDEN, D.J.; OUDOT, E.J.; BAIRD, A.W. Drug delivery systems in domestic animal species. *Comp. Vet. Pharmacol.*, v.199, p.79-112, 2010.
- DEL PINO, F.A.B.; PEREIRA, R.A.; CORRÊA, M.N.; FEIJÓ, J.O.; SCHMITT, E. Dispositivo intravaginal para indução de hipocalcemia em ruminantes. BR, nº 1020140291687. 24 nov. 2014; 14 jun. 2016.
- GOFF, J.P. The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *Vet. J.*, v.176, p.50-57, 2008.
- GOFF, J.P. Nutritional and metabolic effects on immune competence of the periparturient cow. 2006. Available in: <<http://www.dairyweb.ca/Resources/FRNS2006/Goff.pdf>>. Accessed in: 05 Dec. 2017.
- GONZÁLES, F.H.D.; BORGES, J.B.; CECIM, M. *Uso de provas de campo e de laboratório clínico em doenças metabólicas e ruminais dos bovinos*. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2000. 60.p.
- HANI, U.; BHAT, R.S.; SISODIYA, R.; SHIVAKUMAR, H.G. Novel vaginal drug delivery systems: a review. *Curr. Drug Ther.*, v.5, p.95-104, 2010.

- HANSEN, R.B. Preparation for preventing or treating calcium deficiency conditions in mammals. PCT/DK2006/000010. US n° 9393196. 06 jan. 2006; 19 jul. 2016.
- HANZLIK, R.P.; FOWLER, S.C.; FISHER, D.H. Relative bioavailability of calcium from calcium formate, calcium citrate, and calcium carbonate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v.313, p.1217-1222, 2005.
- HENZE, P.; BICKHARDT, K.; FUHRMANN, H. The influence of the hormones insulin, cortisol, growth hormone and total oestrogen on the pathogenesis of ketosis in sheep. *Dtsch. Tieraerztl. Wschr.*, v.101, p.61-65, 1994.
- HERNANDEZ, L.L.; WEAVER S.R. Novel concepts regarding calcium homeostasis during the transition period In: ANNUAL FLORIDA RUMINANT NUTRITION SYMPOSIUM, 27., 2016, Gainesville. *Proceedings...* University of Florida: [s.n.], 2011. p125-133.
- HINTZE, J. PASS 2005. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, 2005. USA. www.ncss.com.
- HORST, R.L.; GOFF, J.P.; REINHARDT, T.A.; BUXTON, D.R. Strategies for preventing milk fever in dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, v.80, p.1269-1280, 1997.
- KANEKO, J.J.; HARVEY J.W.; BRUSS, M.L.; *Clinical biochemistry of domestic animals*. Amsterdam: Elsevier, 2008. p.194-902.
- MARTINS, C.M.; ARCARI, M.A.; WELTER, K.C.; GONÇALVES, J.L. Effect of dietary cation-anion difference on ruminal metabolism, total apparent digestibility, blood and renal acid-base regulation in lactating dairy cows. *Animal*, v.10, p.64-74, 2016.
- MELLENDEZ, P.; DONOVAN, A.; RISCO C.A. et al. Metabolic responses of transition holstein cows fed anionic salts and supplemented at calving with calcium and energy. *J. Dairy Sci.*, v.85, p.1085-1092, 2002.
- NAITO, Y.; NORIO, Y.; OKURA, N. Method of preventing, medicating, and/or treating hypocalcemia of domestic mammal. PCT/JP2005/002959. US n° 20060270640 A1. 17 fev. 2005; 30 nov. 2006.
- OETZEL, G.R. Oral calcium supplementation in peripartum dairy cows. *Vet. Clin. N. Am. Food Anim. Pract.*, v.29, p.447-455, 2013.
- OLIVEIRA, R.P.; OLIVEIRA, J.M.; CARAMELLA, C. Special issue on vaginal drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, v.92, p.1-10, 2015.
- OLIVEIRA, R.P.M.; MADURO, A.H.P.; LIMA, E.S.; OLIVEIRA, F.F. Perfil metabólico de ovelhas Santa Inês em diferentes fases de gestação criadas em sistema semi-intensivo no estado do Amazonas. *Ciênc. Anim. Bras.*, v.15, p.81-86, 2014.
- RADOSTITIS, O.M.; GAY, C.C.; BLOOD, D.C.; HINCHCLIFF, K.W. *Clínica veterinária: um tratado de doenças em bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.1278-1297.
- REINHARDT, A.; LIPPOLIS, J.D.; MCCLUSKEY, B.J. et al. Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. *Vet. J.*, v.188, p.122-124, 2011.
- ROTHEN-WEINHOLD, A.; GURNY, R.; DAHN, M. Formulation and technology aspects of controlled drug delivery in animals. *Pharm. Sci. Technol. Today*, v.3, p.222-231, 2000.
- SCOTT, D.J.; WIJK, N.V. Comparison in dairy cattle of mucosal toxicity of calcium formate and calcium chloride in oil. *N. Z. Vet. J.*, v.48, p.24-26, 2000.
- VALENTA, C. The use of mucoadhesive polymers in vaginal delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* v.57, p.1692-1712, 2005.
- WILSON, G.F. Development of a novel concept (Calcigard) for activation of calcium absorption capacity and prevention of milk fever. *Acta Vet. Scand.*, v.97, p.77-82, 2003.
- WILTIBANK, M.C.; SOUZA, A.H.; CARVALHO, P.D. et al. Physiological and practical effects of progesterone on reproduction in dairy cattle. *Animal*, v.8, p.70-81, 2014.