

UTILIZAÇÃO DE SULPIRIDA NO DESENVOLVIMENTO FOLICULAR EM ÉGUAS

JOSÉ ALCIDES DE CASTRO MACHADO RIBEIRO¹, RAFAEL SILVA CUNHA², ÁLVARO LUIS DE CARVALHO VELOSO³, ARIEL CUNHASQUE BERTOLDI⁴, LUCAS AQUINO RODRIGUES⁵, DANILLO VELLOSO FERREIRA MURTA⁶.

¹Médico Veterinário graduado pela Faculdades Integradas do Norte de Minas e mestrando no Programa de Pós Graduação em Ciências Agrárias pelo Instituto de Ciências Agrárias na Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG.

²Acadêmico de Medicina Veterinária pela Faculdades Integradas do Norte de Minas - FUNORTE.

³Prof. Dsc Escola de Medicina Veterinária das Faculdades Integradas do Norte de Minas - FUNORTE.

⁴Médico Veterinário pela Faculdades Integradas do Norte de Minas - FUNORTE.

⁵Médico Veterinário Mestrando pela Universidade Estadual Paulista - UNESP.

⁶Médico Veterinário Doutor pela Universidade Federal de Viçosa - UFV.

RESUMO

O Brasil está no primeiro lugar do ranking de maior número de equinos da América Latina, sendo também o terceiro do mundo. A Sulpirida é um D-2 antagonista do receptor da dopamina de baixo custo e em alta disponibilidade. Várias drogas e protocolos já foram testados em experimentos, a grande maioria teve como propósito obter um aumento no índice reprodutivo das éguas. A Sulpirida vem sendo utilizada há alguns anos com a finalidade de fazer com que seja precoce o retorno do ciclo estral quando em fase de transição considerando que a sua ação está ligada ao aumento da Prolactina e dos receptores gonadotróficos. Objetivou-se, através deste estudo, uma revisão narrativa da literatura científica, entre os anos de 2002 a 2016, através de busca eletrônica sobre a utilização da Sulpirida, nas seguintes bases de dados: Pub Med, PubAg e Google Acadêmico. A Sulpirida se fez eficaz na maioria dos trabalhos discutidos. A via de administração que obteve melhores resultados foi a via intramuscular, já que essa via apresenta maior biodisponibilidade quando comparada a via endovenosa, a via oral, entretanto, não foi discutida devido a baixa biodisponibilidade. Assim, conforme os estudos analisados, a Sulpirida auxilia e melhora o desenvolvimento folicular em éguas, aumentando sua eficiência reprodutiva.

Palavras-chave: Cavalo; Equino; Reprodução; Domperidona.

USE OF SULPIRIDE IN FOLICULAR DEVELOPMENT IN MARES

ABSTRACT

Brazil ranks first in the ranking of the largest number of horses in Latin America, and is also the third in the world. Sulpiride is a low-cost, high-availability D-2 dopamine receptor antagonist. Several drugs and protocols have already been tested in experiments. Sulpiride has been used in a few years with the purpose of making the pre-cycle or the return of the cycle the same when the transition phase is that its action is

linked to the increase of prolactin and gonadotropic receptors. The objective of this study was to present a narrative review of the scientific literature, from 2002 to 2016, through an electronic research on the use of Sulpiride in the following databases: Pub Med, PubAg and Google Scholar. Sulpiride did well in most of the works discussed. The route of administration that obtained better results for an intramuscular route, since it is through greater bioavailability when compared to the intravenous route, an oral route, however, was not discussed due to the low bioavailability. Thus, according to the studies analyzed, Sulpiride helps and improves follicular development in emuas, increasing its reproductive efficiency.

Keywords: Equine; Horse; Reproduction; Domperidona.

1 INTRODUÇÃO

Dados destacam o Brasil com a maior população de equinos da América Latina e também o terceiro mundialmente. De um modo geral, muare (mulas) e asininos (asnos), somados com o rebanho de equinos, totalizam 8 milhões de animais, que movimentam R\$ 7,3 bilhões, apenas na produção de cavalos (BRASIL, 2016).

Nas últimas décadas, o mercado do cavalo, no Brasil, expôs um crescimento considerável (STROUD; CALLESEN, 2012), destacando ainda internacionalmente pela qualidade de seu plantel e, também, pelo número expressivo de animais, sendo o segundo país a possuir a maior população de equinos puros de raça do mundo. Além do que, o Brasil tem sido referência no estudo e na utilização de Biotecnologias aplicadas à reprodução equina (SCHUTZER, 2012), ressaltando ainda a constante procura de avanços envolvendo as biotecnologias da reprodução com intuito de acelerar o melhoramento genético do plantel (GOMES e GOMES, 2009).

As éguas se caracterizam como animais poliétricos sazonais, o período reprodutivo compreende dias longos entre a primavera e o verão. A duração do seu ciclo é em média de 21 dias, sendo o estro em média de 5 a 7 dias, o que caracteriza altas concentrações de estrógeno o que justifica a receptividade ao macho, já o diestro permanecendo relativamente constante em média entre 14 e 15 dias (MOREIRA, 2010; AURICH, 2011), caracterizada pela alta de progesterona oriunda do corpo lúteo (CL) que entra em formação logo após a ovulação e a fase anterior finalizada (AURICH, 2011).

Mudanças morfológicas e fisiológicas dos órgãos reprodutivos acontecem no decorrer do ciclo, a princípio devido a mudanças na relação diária de luminosidade e escuridão no transcorrer do ano (BERGFELT, 2009). O ciclo é guiado pela interação entre as glândulas pineal, hipotálamo, hipófise, ovários e endométrio (MOREIRA, 2010; BORTOT & ZAPPA, 2013). A retina ocular é responsável por captar alterações luminosas, sinal que é transformado em sinal hormonal que faz com que a secreção de melatonina diminua e aumente a liberação de GnRH através do hipotálamo (CRUZ, 2014).

O hormônio folículo estimulante (FSH) é responsável pelo crescimento folicular. Entretanto, quando um ou mais folículos atingem 13 mm de diâmetro, a inibina (fator inibitório de FSH) é produzida para que ocorra a queda do hormônio (GINTHER *et. al.*, 2003). Quando o maior folículo alcança cerca de 23 mm de diâmetro, acontece a divergência folicular, dando origem ao folículo dominante, que, por sua vez, possui maior número de receptores para FSH e LH (GINTHER *et. al.* 2004).

O ciclo inicia-se em uma fase folicular, chamado de estro, em que a égua encontra-se sexualmente receptiva ao macho. O aparelho genital está preparado para aceitar a monta e então levar o sêmen aos ovidutos, para que ocorra a fertilização. Na fase lútea ou diestro, ocorre à ovulação. Nesta fase, a égua não está receptiva ao macho e o aparelho genital está nesse momento preparado para aceitar e desenvolver um embrião. O diestro só termina com a regressão do CL e com o começo de uma nova fase folicular (MOREIRA, 2010).

O período de inatividade ou indiferença sexual, chamado de anestro, acontece nos meses de maio a agosto, no Hemisfério Sul, quando possui baixa atividade folicular e concentrações hipotalâmica de GnRH, hipofisária de LH e dos esteróides ovarianos E2 e P4 diminuídas (BERGFELT, 2009).

A alta variabilidade na duração do período do estro e a dificuldade em prever o momento exato da ovulação levaram ao desenvolvimento de métodos para o controle do ciclo estral e da ovulação, especialmente para aumentar o desempenho reprodutivo, tanto de garanhões como de éguas durante a estação de monta (VERONESI et. al. 2003).

Os baixos índices de recuperação embrionária em relação ao folículo ovulado tem sido o maior desafio nas éguas, devido ao coágulo que se forma na fossa ovulatória, impedindo o fluxo do oócito ovulado (CARMO, 2003).

A Sulpirida é uma droga estimulante de prolactina de forma antagonista à dopamina que, em mulheres, é utilizada para induzir e manter a lactação (CHAVES, 2004). A Dopamina é um neurotransmissor liberado pelo cérebro que desempenha várias funções, uma delas é de inibir a produção de prolactina, ela dispõe de dois receptores, D-1 e D-2, sendo o D-2 diretamente ligado a secreção de prolactina. Receptores D-2 são encontrados em maior concentração no tecido do corpo lúteo e no córtex do ovário; no entanto, em baixas concentrações nas células da granulosa e da teca. Já os receptores D-1 são encontrados apenas no corpo lúteo. A Sulpirida é um D-2 antagonista do receptor da dopamina de baixo custo e em alta disponibilidade (SCHUTZER, 2012).

Várias drogas e protocolos já foram testados em experimentos, a grande maioria teve como propósito obter um aumento no índice reprodutivo das éguas. A Sulpirida vem sendo utilizada há alguns anos com a finalidade de fazer com que seja precoce o retorno do ciclo estral quando em fase de transição considerando que a sua ação está ligada ao aumento da Prolactina e dos receptores gonadotróficos. Poucos estudos com essa droga foram feitos em éguas cíclicas (CRUZ, 2014), a grande maioria está voltada para retornar o ciclo estral das fêmeas mais precocemente.

Considerando que a utilização da Sulpirida, com a finalidade de promover o desenvolvimento folicular em éguas que se apresentam em anestro profundo, ainda é uma propedêutica pouco adotada pelos médicos veterinários no Brasil e considerando ainda a escassez do tema na literatura científica, objetiva-se, através desse estudo, uma revisão da literatura científica pretendendo conhecer a eficácia da utilização da Sulpirida no desenvolvimento folicular em éguas.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura científica, em que se buscaram documentos no período de 18 anos, compreendidos entre os anos de 2002 a 2016, através de busca eletrônica nas seguintes bases de dados: Pub Med, PubAg e Google Acadêmico.

Foram encontrados 405 artigos utilizando os descritores internacionais equine, reproduction e sulpiride. Já na língua portuguesa, foram encontrados nas mesmas bases de dados, 18 artigos utilizando os descritores equino, reprodução e sulpirida. Artigos que apresentavam o tema proposto foram referenciados neste trabalho, sendo estes: três artigos brasileiros, 12 internacionais e quatro dissertações de mestrado disponíveis nos seguintes periódicos: Animal Reproduction Science, Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, Jornal de Pediatria, Theriogenology, Revista Brasileira de Reprodução Animal / Suplemento, Journal of Equine Veterinary Science, Animal Reproduction e Domestic Animal Endocrinology. Utilizou-se, ainda, o livro “Anatomy and physiology of the mare”, de origem internacional e também a página na web do Ministério da Agricultura, no Brasil.

3 DISCUSSÃO

A Sulpirida é usada em vários momentos da prática equina e a utilização de tratamentos com o uso da droga faz-se necessário o conhecimento da sua biodisponibilidade, da farmacocinética e do metabolismo na espécie em questão. Tendo em vista que os parâmetros farmacocinéticos determinados após a administração de uma dose única podem então ser ajustados para que faça um melhor regime de dosagem e individualize de acordo com a terapia (GIORGI *et. al.*, 2013). Assim, Giorgi *et. al.* (2013) tiveram como objetivo neste trabalho avaliar a farmacocinética da Sulpirida após a administração intravenosa, intramuscular e administração oral em animais saudáveis.

Giorgi *et. al.* (2013) fizeram a administração da droga na dose de 1 mg/kg de Sulpirida via intravenosa, intramuscular e oral. O trabalho mostrou que as administrações feitas por via intravenosa e intramuscular demonstraram ser bioequivalentes com diferenças insignificantes, fazendo com que estas vias sejam definitivamente preferíveis à dosagem via oral, pois mostrou uma baixa biodisponibilidade (quantidade de medicamento contida em uma fórmula farmacêutica, que chega a circulação sistêmica e da velocidade no qual ocorre esse processo). Os autores dizem ainda que uma administração diária de 1 mg/kg é utilizada na prática clínica, uma administração duas vezes ao dia a 0,5 mg/kg seria preferível tendo em vista que alcançaria um estado estacionário (aproximadamente 3 dias). Embora duas doses diárias promovessem um aumento significativo da mão de obra, do ponto de vista farmacocinético, evitaria altos níveis abruptos de plasma, concentrações estas que dão uma melhor uniformidade aos níveis de Sulpirida.

A Sulpirida é reconhecida pelos autores por ter relação com o aumento na produção de prolactina concomitantemente ao aumento de receptores de FSH nos folículos (CRUZ, 2014). Panzani *et. al.* (2011) relataram em estudo que a Sulpirida atua como indutor da atividade ovariana em éguas que se encontravam em anestro profundo.

King *et. al.* (2006) evidenciaram, em seu estudo, que a atividade dopaminérgica, após a administração de um antagonista D-2, obteve um crescimento folicular. Estando

as éguas anteriormente em anestro profundo no período do inverno. Declarou-se ainda a necessidade de estudos mais aprofundados de como o sistema funcionaria.

Um estudo realizado por Mari *et. al.* (2009) e outro por Duchamp e Daels (2002) revelaram semelhança quanto ao grupo tratado, as primeiras ovulações ocorreram em média de 16 dias após o início do tratamento. Mari *et. al.* (2009) utilizaram 26 éguas não lactantes em anestro, divididas aleatoriamente em três grupos, foram tratadas diariamente durante 25 dias do mês de fevereiro de 2008. Objetivou-se, com este estudo, avaliar a eficácia dos antagonistas D-2 Sulpirida e Domperidona no desenvolvimento folicular em éguas. O grupo Sulpirida era composto por 10 éguas, nas quais se aplicou 1 mg/kg de Sulpirida via intramuscular, uma vez ao dia. O Grupo Domperidona era composto por outras 10 éguas, nas quais se administrou Domperidona com a mesma posologia, via de administração e pela mesma duração do grupo Sulpirida. Por último, 6 éguas compunham o Grupo Controle, sobre o qual não foram feitas intervenções. O Grupo Sulpirida obteve as primeiras ovulações com média de 16 dias, já o grupo Domperidona obteve as primeiras ovulações em média de 46 dias. O diâmetro do maior folículo, tempo e interação aumentou significativamente no grupo Sulpirida. Além disso, o intervalo a partir da primeira ovulação foi menor no grupo Sulpirida do que no grupo Domperidona e grupo controle, sendo de 40 dias, 75 dias e 81 dias, respectivamente.

Em estudo feito por Duchamp e Daels (2002), fez-se o uso de 1 mg/kg, intramuscular; feito isso, éguas tratadas ovularam em média 16,7 dias mais cedo que as demais. Neste estudo, os animais foram submetidos a 14,5 horas de luminosidade artificial para auxílio. Constataram então que 19 de 22 éguas em anestro tratadas com Sulpirida tiveram a ovulação mais precoce em relação às não tratadas, correspondendo a 86%. Segundo Moreira (2010), éguas que são submetidas a fotoperíodo permanente de 16 ou 24 horas antecipam o início da atividade reprodutiva, sendo as que permanecem por 16 horas possuem o intervalo entre o anestro e a primeira ovulação menor do que as demais tratadas com o período de 24 horas.

Martínez-Boví *et. al.* (2014) utilizaram 10 éguas cíclicas, divididas aleatoriamente em dois grupos, o período foi compreendido entre o mês de fevereiro e junho, localizado no hemisfério norte. Os pesquisadores administraram 1,5 mg/kg de Sulpirida via intramuscular, a cada 12 horas no grupo Sulpirida. Neste experimento, fez-se o uso de 1.500 UI de gonadotrofina coriônica humana (HCG) durante o estro, sendo detectados folículos com 32 mm de diâmetro. Uma égua de cada grupo apresentou folículos anovulatórios luteinizados, detectados pela primeira vez no período de 48 horas para o grupo controle e 72 horas para o grupo Sulpirida. O intervalo de ovulação foi de 50 horas e 44 horas para os grupos controle e Sulpirida, respectivamente. Avaliou-se, ainda, o aumento da concentração de Prolactina em éguas tratadas, após 24 horas, não interferindo assim sobre a ovulação. A taxa de ovulação no grupo tratado foi de 90%, sendo semelhante nos dois grupos. Ressalta-se ainda que as éguas que desenvolveram folículos anovulatórios luteinizados apresentaram concentração semelhante de Prolactina.

Duchamp e Daels (2002) relatam ainda que 12 de 22 éguas ovularam durante o tratamento de Sulpirida e 16 de 22 éguas ovularam dentro do período de tratamento acrescidos de sete dias. Três das vinte e duas éguas tratadas apresentaram falha na ovulação.

Donadeu e Thompson Jr. (2002) utilizaram aplicações de 1 mg/kg de Sulpirida intravenoso, uma vez ao dia em éguas no período de anestro. No período de janeiro a

fevereiro, obteve-se o aumento das concentrações diárias de Prolactina, embora os níveis da mesma diminuíssem durante e depois das aplicações de Sulpirida, não houve alteração nos níveis de LH e FSH.

Em um estudo realizado por Cruz (2014), cujo objetivo foi avaliar a eficácia da promoção de múltiplas ovulações, 17 éguas foram aleatoriamente alocadas em dois grupos, sendo um composto por éguas tratadas com Sulpirida e outro grupo controle. No grupo Sulpirida, administrou-se a 1 mg/kg via intramuscular duas vezes ao dia. No grupo controle, fez-se o uso do mesmo protocolo de início do tratamento, mas foram tratadas com solução salina 0,9% via intramuscular duas vezes ao dia. No grupo Sulpirida, 35% das éguas tiveram mais que uma ovulação e uma média de 1,4 ovulações por ciclo ao passo em que, no grupo controle, apenas 11% das éguas tiveram mais que uma ovulação e uma média de 1,1 ovulações por ciclo. No grupo Sulpirida, o tempo de início do tratamento até a primeira ovulação foi de 4 dias e, já no grupo controle, este período foi de 5 dias.

A droga em questão é eficaz na maioria dos trabalhos discutidos. A administração que obteve melhores resultados foi a via intramuscular, já que essa via apresenta maior biodisponibilidade quando comparada a via endovenosa, a via oral, entretanto, não foi discutida devido a baixa biodisponibilidade.

4 CONCLUSÃO

As pesquisas utilizando a Sulpirida foram feitas em éguas buscando melhorar sua atividade ovariana, aumentando seus índices reprodutivos. Observou-se que a droga promove maior atividade ovariana nas éguas e há consenso entre a maioria dos autores quanto à sua posologia terapêutica.

A via de maior eficácia, no uso da Sulpirida, segundo os trabalhos avaliados, foi a intramuscular. A administração da droga via endovenosa proporcionou baixos níveis de Prolactina e não estimulou LH e FSH, mediadores do desenvolvimento folicular. A via oral mostrou-se ineficiente, com baixa biodisponibilidade da droga no organismo do animal.

Assim, conforme os estudos analisados, a Sulpirida auxilia e melhora o desenvolvimento folicular em éguas, aumentando sua eficiência reprodutiva.

5 REFERÊNCIAS

AURICH C. Reproductive cycles of horses. **Animal Reproduction Science**, v.124, p.220-228, Fevereiro, 2011.

BERGFELT, D. R. Anatomy and physiology of the mare. In: SAMPER JC. **Equine breeding management and artificial insemination**. Saunders Elsevier, 2009.

BORTOT D. C., ZAPPA V. Aspectos da reprodução equina: Inseminação Artificial e transferência de embrião: Revisão de Literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v.21, n.1, 2003.

BRASIL. **Ministério da Agricultura. Equídeos.** Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/animal/especies/equideos>. Acessado em 28/09/2016.

CARMO T. M. **Comparação entre doses constantes e decrescentes de extrato de pituitária equina na indução de superovulação em éguas.** 2003. (Dissertação) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2003.

CHAVES R. G., LAMOUNIER J. A. Uso de medicamentos durante a lactação. **Jornal de Pediatria**, v.80, p.189-198, 2009.

CRUZ F. A. S. M. **Efeito da administração da sulpirida no desenvolvimento folicular em éguas.** 2014. (Dissertação). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; 2014.

DONADEU F. X., THOMPSON J. R. Administration of sulpiride to anovulatory mares in winter: effects on prolactin and gonadotropin concentrations, ovarian activity, ovulation and hair shedding. **Theriogenology**, v.57, p.963-976, 2002.

DUCHAMP G., DAELS P. F. Combined effect of sulpiride and light treatment on the onset of cyclicity in anestrus mares. **Theriogenology**, v.58, p.599-602, 2002.

GIORGI M., MEHMET O., CAMILO F., PANZANI D. Pharmacokinetics of sulpiride after intravenous, intramuscular, and oral single-dose administration in nurse mares. **Journal of Equine Veterinary Science**, v.33, p.533-8, 2013.

GINTHER, O.J.; WOODS, B.G.; MEIRA, C.; BEG, M.A.; BERGFELT, D.R. Hormonal mechanism of follicle deviation as indicated by major versus minor follicular waves during the transition into the anovulatory season in mares. **Animal Reproduction**, v.126, p.653-660, 2003.

GINTHER, O.J; BEG, M. A.; GASTAL, M. O.; GASTAL, E. L. Follicle dynamics and selection in mares. **Animal Reproduction**, v.1, p.45-63, 2004.

GOMES M. G., GOMES M. P. L. Problemas e soluções com o uso de sêmen congelado e refrigerado de garanhões da raça Mangalarga Marchador. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v.6, p.210-215, 2009.

KING S. S., JONES K. L., MULLENIX B. A., HEATH D. T., EVERSON K. A., ARBOGAST L. A. Evidence for dopaminergic activity in equine follicles and ovarian germinal epithelium. **Animal Reproduction Science**, v.94, p.175-8, 2006.

MOREIRA J. C. G. A. **Inseminação Artificial em éguas: estudo da utilização de uma dose reduzida de sêmen congelado em diferentes locais de deposição** (Dissertação). Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2010.

MARI G., MORGANTI M., MERLO B., CASTAGNETTI C., PARMEGGIANI F., GOVONI N., GALEATI G., TAMANINI C. Administration of sulpiride or domperidone for advancing the first ovulation in deep anestrous mares. **Theriogenology**, v.71, p.959-965, 2009.

MARTÍNEZ-BOVÍ R., ZAGRAJCZUK A., DOMINGO-ORTIZ R., CUERVO-ARANGO J. The Effect of Sulpiride Treatment During the Perioovulatory Period on Prolactin Concentration and Ovulation in the Mare. **Journal of Equine Veterinary Science**, v.34, p.1170-1174, 2014.

PANZANI D., ZICCHINO, L.; TARAS, A.; MARMORINI, P.; CRISCI, A.; ROTA, A.; CAMILLO, F. Clinical use of dopamine antagonist sulpiride to advance first ovulation in transitional mares. **Theriogenology**, v.75, p.138-143, 2011.

STROUD B., CALLESEN H. IETS statement on worldwide ET statistics for 2010. **Animal Reproduction**, v.9, p.210-216, 2012.

SCHUTZER A. G. C. **Utilização do implante de progesterona intra-vaginal e acetato de deslorelina em éguas acíclicas associados ou não a luz artificial para o controle da sazonalidade reprodutiva.** 2012. (Dissertação). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2012.

VERONESI M. C., BATTOCHIO M., FAUSTINI M., GANDINI M., CAIROLI F. Relationship between pharmacological induction of estrous and/or ovulation and twin pregnancy in the Thoroughbred mares. **Domestic Animal Endocrinology**, v.25, p.133-40, 2003.