

USO DA PROGESTERONA DE LONGA AÇÃO POR VIA ORAL EM PROTOCOLO DE RECEPTORA ACÍCLICA NA ESPÉCIE EQUINA

Graduando de Medicina Veterinária UniFG¹

Médico Veterinário Autônomo²

Docente de Medicina Veterinária UniFG³

Vanessa Porto Souza¹, Yasmim Coutrim Lima da Silva¹, Karla Mariana Teixeira Silva², Jean Jacques Viana Faria², Danillo Velloso Ferreira Murta³, Daniele Carolina Rodrigues Xavier Murta³, Leandro Augusto de Freitas Caldas³, João Alexandre Matos Carneiro³.

RESUMO

A progesterona de longa ação (P4-LA) é um dos hormônios que permite a utilização de éguas acíclicas como reptoras nos programas de transferência de embrião na espécie equina. Porém o uso da P4-LA de forma Intramuscular causa estresse e dor local aos animais, podendo muitas vezes formar abscessos e gerando complicações que irá diminuir a eficiência destes programas. Buscando reduzir esses problemas, o presente estudo utilizou a P4-LA de forma oral em protocolos de reptoras de embrião acíclicas com o objetivo de alcançar os mesmos níveis plasmáticos de P4-LA quando utilizados de forma intramuscular. Para isso 21 éguas em anestro foram divididas em três grupos (A, B e C): Nos grupos A e C (controle) todas as éguas iniciaram o protocolo com aplicações de 17 β estradiol da seguinte forma: D1 10 mg do 17 β estradiol, D2 20mg do 17 β estradiol e D3 10mg do 17 β estradiol. Porém no Grupo A foram aplicadas P4-LA por via oral no D4, D5 e D6 em diferentes concentrações (150, 600 e 1500mg). Já no Grupo C (controle) foi realizada a aplicação da P4-LA por via intramuscular nos dias D4, D5 e D6 na concentração de 1500mg. No grupo B não foram realizadas aplicações do 17 β estradiol no início do protocolo, sendo realizada aplicações de P4-LA por via oral no D4, D5 e D6 em diferentes concentrações (150, 600 e 1500mg). Nenhum dos grupos testados (A e B) obtiveram concentrações plasmáticas de progesterona, similares ao grupo controle (C).

Palavras-Chave: P4-LA, via oral, anestro.

ABSTRACT

Long-acting progesterone (P4-LA) is one of the hormones that allows the use of acyclic mares as reprotors in equine embryo transfer programs. However, the use of P4-LA intramuscularly causes stress and local pain to the animals, which can often form abscesses and generate complications that will decrease the efficiency of these programs. Aiming to reduce these problems, the present study used P4-LA orally in acyclic embryo reprotor protocols to achieve the same plasma levels of P4-LA when used intramuscularly. For this 21 mares in anestrus were divided into three groups (A, B and C): In groups A and C (control) all mares started the protocol with 17 β estradiol applications as follows: D1 10 mg of 17 β estradiol, D2 20mg of 17 β estradiol and D3 10mg of 17 β estradiol. However, in Group A oral P4-LA was applied to D4, D5 and D6 in different concentrations (150, 600 and 1500mg). In Group C (control) P4-LA was administered intramuscularly on days D4, D5 and D6 at a concentration of 1500mg. In group B no applications of 17 β estradiol were performed at the beginning of the protocol, and oral applications of P4-LA were performed on D4, D5 and D6 at different concentrations (150, 600 and 1500mg). None of the groups tested (A and B) obtained progesterone plasma concentrations, to the control group (C).

Keywords: P4-LA, oral, anestrus.

INTRODUÇÃO

Éguas são consideradas animais poliéstricos estacionais, o ciclo reprodutivo é dividido em quatro fases, baseado na atividade folicular: fase de anestro, fase de transição de primavera, fase ovulatória e fase de transição de outono (GINTHER et al., 2018).

O desenvolvimento de novas técnicas reprodutivas, como a transferência de embriões (TE), possibilitou o maior desenvolvimento do setor por meio do ganho na eficiência reprodutiva e no incremento do melhoramento genético, favorecendo o aprimoramento das raças e a eficiência de seus cruzamentos (ARRUDA et al., 2001)

A fim de aumentar a oferta de receptoras nos programas de TE, tratamentos hormonais com estrógenos e progestágenos, são comumente realizados em éguas receptoras acíclicas (SILVA, 2015). Estes hormônios (naturais ou sintéticos) induzem alterações uterinas semelhantes às que ocorrem em éguas cíclicas (PINTO, 2011), como, a formação do edema endometrial provocado pelo estradiol e, posteriormente, aumento do tônus uterino e estímulo à secreção histotrófica, provocadas pelo tratamento com progestágenos (VANDERWALL, 2011).

Diversos estudos confirmam a eficácia destes protocolos que utilizam estrógeno e progestágenos para o preparo e manutenção de éguas acíclicas como receptoras de embriões em programas de TE (ROCHA FILHO et al., 2004). A utilização destes protocolos aumenta as taxas de prenhez ao longo do ano, diminuindo os problemas ocasionados pelo fotoperíodo, diminuindo o número de palpações retais e aumentando o aproveitamento de animais acíclicos. Além disso, éguas acíclicas mantidas em protocolos hormonais apresentam taxas de gestação similares á de receptoras cíclicas (CARNEVALE et al., 2000; DELL'AQUA JR. et al., 2009; GRECO et al., 2012, SILVA et al., 2014).

Estes tratamentos esteroidais e suas repetidas injeções intramuscular ou subcutânea, por sua vez, aumentam o risco de reações no local da aplicação e, conseqüentemente, algumas éguas desenvolvem comportamento intolerante às aplicações de produtos hormonais ou outros (BERGFELT et al., 2007).

Visando diminuir a frequência das aplicações, os riscos de reações no local da aplicação e comportamentos intolerante às aplicações IM ou SC de produtos hormonais o presente estudo buscou substituir as aplicações de progestágenos LA intramuscular pela aplicação oral. Para isso foram comparadas as concentrações plasmáticas de progesterona entre éguas receptoras acíclicas tratadas com progesterona LA por via oral com éguas receptoras acíclicas tratadas com progesterona LA por via intramuscular.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais e grupos experimentais

O experimento foi realizado durante os dias 22 (vinte e dois) à 06 (seis) de agosto de 2019 no Haras JC, Candiba – Bahia. Foram utilizadas 21 éguas mestiças com idade entre 5 (cinco) e 12 (doze) anos, com peso entre 350 a 450 kg e alimentadas com feno de Tifton 85, ofertados aos animais 2 vezes ao dia, numa quantidade de 10kg/animal/dia, sendo às 07h00min e às 17h00min. O volumoso foi disponibilizado num cocho baixo e o sal mineralizado em 01 (um) cocho coletivo (3,75m) para suplementação com sal mineralizado e água à vontade. Essas éguas ficaram em piquetes coletivos (8,0 x 10,0 m) feitos de madeira de eucalipto, contendo 05 (cinco) animais por divisória (16m²/animal), com cama de areia solta, típico do local.

Para avaliação do tônus uterino, ultrassonografia e coleta de sangue das éguas foi realizada uma contenção física com cabresto e encaminhamento do animal para o tronco de contenção (250x215x90cm) próprio para equinos. Foram consideradas éguas em anestro aquelas que apresentaram folículos com diâmetro menor que 20 mm, ausência de corpo lúteo (CL) e concentração de P4 menor que 1 nanograma por mililitro (ng/mL), coletado antes do início do protocolo.

As éguas em anestro foram distribuídas em três grupos (A, B e C) de acordo com o tratamento hormonal utilizando 17 β estradiol (17 β estradiol®, Botupharma, São Paulo, Brasil) e P4-LA (P4-300®, Botupharma, São Paulo, Brasil).

Tratamentos hormonais

Para os grupos A (n=9) e C (n=3) todas as éguas iniciaram o protocolo com aplicações de 17 β estradiol da seguinte forma: D1 10 mg do 17 β estradiol, D2 20mg do 17 β estradiol e D3 10mg do 17 β estradiol. Porém no Grupo A foram aplicadas P4-LA por via oral no D4, D5 e D6 em diferentes concentrações (150, 600 e 1500mg).

Já no Grupo C (controle) foi realizada a aplicação da P4-LA por via intramuscular nos dias D4, D5 e D6 na concentração de 1500mg. No grupo B (n=9) não foram realizadas aplicações do 17 β estradiol no início do protocolo, sendo realizada aplicações de P4-LA por via oral no D4, D5 e D6 em diferentes concentrações (150, 600 e 1500mg) (tabela 01).

Tabela 01: Grupos e delineamento experimental.

Grupos	Concentração (P4)	D1	D2	D3	D4	D5	D6
Grupo A	150mg	17β estradiol (10mg)	17β estradiol (20mg)	17β estradiol (10mg)	P4 (150mg)	P4 (150mg)	P4 (150mg)
		17β estradiol (10mg)	17β estradiol (20mg)	17β estradiol (10mg)	P4 (600mg)	P4 (600mg)	P4 (600mg)
	600mg	17β estradiol (10mg)	17β estradiol (20mg)	17β estradiol (10mg)	P4 (1500mg)	P4 (1500mg)	P4 (1500mg)
		17β estradiol (10mg)	17β estradiol (20mg)	17β estradiol (10mg)	P4 (1500mg)	P4 (1500mg)	P4 (1500mg)
	1500mg	-	-	-	P4 (150mg)	P4 (150mg)	P4 (150mg)
		-	-	-	P4 (600mg)	P4 (600mg)	P4 (600mg)
Grupo B	150mg	-	-	-	P4 (1500mg)	P4 (1500mg)	P4 (1500mg)
		-	-	-	P4 (1500mg)	P4 (1500mg)	P4 (1500mg)
	600mg	-	-	-	P4 (1500mg)	P4 (1500mg)	P4 (1500mg)
		-	-	-	P4 (1500mg)	P4 (1500mg)	P4 (1500mg)
	1500mg	17β estradiol (10mg)	17β estradiol (20mg)	17β estradiol (10mg)	P4 (1500mg)	P4 (1500mg)	P4 (1500mg)
		17β estradiol (10mg)	17β estradiol (20mg)	17β estradiol (10mg)	P4 (1500mg)	P4 (1500mg)	P4 (1500mg)
Grupo C	1500mg	17β estradiol (10mg)	17β estradiol (20mg)	17β estradiol (10mg)	P4 (1500mg)	P4 (1500mg)	P4 (1500mg)

P4 = Progesterona; D=dia.

Palpação retal, ultrassonografia e colheita de sangue

Foi realizada palpação retal imediatamente antes do início (D0) do experimento até o sétimo dia (D7) dos grupos A e C, e D0, D4, D5, D6, D7 do grupo B, para avaliar o tônus uterino, que foi classificado de 0 a 3 (0 = ausência de tônus uterino; 1 = tônus uterino mínimo; 2 = tônus uterino intermediário; 3 = tônus uterino máximo) de acordo com Hayes e Ginther (1986).

As éguas foram examinadas pela ultrassonografia modo B (transdutor linear 5 MHz; 122 Mindray® DP-3300Vet, Shenzhen, China) para monitorar a fase reprodutiva. Os exames foram realizados diariamente, iniciando-se no D0 imediatamente antes do início (D0) do experimento até o sétimo dia (D7), para os grupos A e C, e D0, D4, D5, D6, D7 do grupo B, para avaliação do edema uterino, classificando de 0 a 3 (0 = ausência de edema uterino; 1 = edema uterino mínimo; 2 = edema uterino intermediário; 3 = edema uterino máximo) de acordo com McCue et al. (2011).

As amostras de sangue (5 ml), foram coletadas no D0, D4, D5, D6, D7 para ambos os grupos, obtidas por meio da venopunção da jugular externa, utilizando tubos vacuntainer® sem anticoagulante, e direcionadas ao laboratório Hermes Pardini onde foram centrifugadas para obtenção do plasma e posteriormente armazenadas a -20°C até a dosagem de P4 por radioimunoensaio (RIA). (BRITO, 2016) (figura 2).

Tabela 02: delineamento experimental da avaliação por palpação retal, ultrassonografia e colheita de sangue.

Grupos	Concentração (P4)	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Grupo A	150mg	Palpação	Palpação	Palpação	Palpação	Palpação	Palpação	Palpação	Palpação
		US	US	US	US	US	US	US	US
		Sangue				Sangue	Sangue	Sangue	Sangue
	600mg	Palpação	Palpação	Palpação	Palpação	Palpação	Palpação	Palpação	Palpação
		US	US	US	US	US	US	US	US
		Sangue				Sangue	Sangue	Sangue	Sangue
	1500mg	Palpação	Palpação	Palpação	Palpação	Palpação	Palpação	Palpação	Palpação
		US	US	US	US	US	US	US	US
		Sangue				Sangue	Sangue	Sangue	Sangue
	150mg	Palpação				Palpação	Palpação	Palpação	Palpação
		US	-	-	-	US	US	US	US
		Sangue				Sangue	Sangue	Sangue	Sangue
Grupo B	600mg	Palpação				Palpação	Palpação	Palpação	Palpação
		US	-	-	-	US	US	US	US
		Sangue				Sangue	Sangue	Sangue	Sangue
	1500mg	Palpação				Palpação	Palpação	Palpação	Palpação
		US	-	-	-	US	US	US	US
		Sangue				Sangue	Sangue	Sangue	Sangue
Grupo C	1500mg	Palpação	Palpação	Palpação	Palpação	Palpação	Palpação	Palpação	Palpação
		US	US	US	US	US	US	US	US
		Sangue				Sangue	Sangue	Sangue	Sangue

P4 = Progesterona; US=ultrassonografia; D=dia.

ANÁLISE ESTÁTISTICA

Para este tipo de estudo, no que se refere aos níveis de progesterona foi aplicado o teste de Análise de Variância, a 5%. A Análise de Variância (ANOVA) trata-se de um método estatístico que permite realizar comparações simultâneas entre duas ou mais médias, ou seja, permite testar hipóteses sobre médias de distintas populações (Sant'Ana, 2006). E para a análises de escala sobre o tônus e edema, foi aplicado o qui-quadrado a 5% de significância.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados das análises de tônus uterino estão expressos na tabela 03:

Tabela 03: Média $\pm$ desvio padrão do tônus uterino das éguas em anestro submetidas ao protocolo hormonal de receptoras acíclicas com aplicação exógena de 17 β estradiol e/ou P4-LA (em diferentes concentrações) de forma oral (grupo A e B) ou intramuscular (grupo C).

Grupos	Concentração (P4)	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Grupo A	150mg	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a
	600mg	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a
	1500mg	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a
Grupo B	150mg	0 ± 0 ^a	-	-	-	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a
	600mg	0 ± 0 ^a	-	-	-	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a
	1500mg	0 ± 0 ^a	-	-	-	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a
Grupo C	1500mg	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	3 ± 0 ^b	3 ± 0 ^b	3 ± 0 ^b

*Valores com sobrescritos diferentes (a, b) entre linhas e colunas diferem significativamente ($p < 0,05$)

P4: Progesterona; D: dia.

De acordo com os resultados, em nenhuma das éguas dos grupos tratados (grupos A e B) foi observado alteração do tônus uterino após aplicação da P4-LA, diferente do que ocorreu no grupo controle (grupo C). Este resultado demonstra que não houve ligação da progesterona nos receptores uterinos dos animais dos grupos A e B, provavelmente por uma ineficiência na absorção deste hormônio pelo trato entérico das éguas, uma vez que os animais do grupo controle apresentaram tônus máximo a partir de 24 h da aplicação da P4-LA por via intramuscular.

Estes resultados se assemelham com os encontrados em estudos e que a administração intramuscular de progesterona em éguas ovariectomizadas ou intactas causou espessamento uterino com tônus característico de diestro (BERG & GINTHER, 1978).

A administração oral da P4-LA nas concentrações utilizadas não é uma boa opção para preparação de receptoras de embrião pois, de acordo com Carnevale et al. (2000), afirmaram que o tônus uterino reduzido pode indicar um ambiente uterino incompatível com o crescimento e o desenvolvimento embrionário, uma vez que em seus estudos houve uma correlação entre o tônus uterino reduzido e a pior qualidade da receptora com reduzidas taxas de prenhez, além de terem também detectado uma taxa de perda embrionária mais elevada. Segundo esses autores, os baixos níveis de progesterona plasmáticos estão relacionados ao inadequado tônus uterino e/ou cervical, podendo constituir um parâmetro para descarte de receptoras para transferência de embriões.

Os resultados obtidos pelo grupo B podem ser justificados também com estudos realizados por Hayes e Ginther (1986) em que afirmaram que para se obter um tônus uterino de máxima intensidade (semelhante ao encontrado entre o 16º e o 25º dia de gestação), a progesterona tem que estar associada ao estrógeno.

Os resultados das análises de edema uterino estão expressos na tabela 04:

Tabela 04: Média $\pm$ desvio padrão do edema uterino (avaliado por ultrassonografia) das éguas em anestro, submetidas ao protocolo hormonal de receptoras acíclicas com aplicação exógena de 17 β estradiol e/ou P4-LA (em diferentes concentrações) de forma oral (grupo A e B) ou intramuscular (grupo C).

Grupos	Concentração (P4)	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Grupo A	150mg	0 $\pm$ 0 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	3 $\pm$ 0 ^d	3 $\pm$ 0 ^d	3 $\pm$ 0 ^d	3 $\pm$ 0 ^c	2 $\pm$ 0 ^c	2 $\pm$ 0 ^c
	600mg	0 $\pm$ 0 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	3 $\pm$ 0 ^d	3 $\pm$ 0 ^d	3 $\pm$ 0 ^d	3 $\pm$ 0 ^c	2 $\pm$ 0 ^c	2 $\pm$ 0 ^c
	1500mg	0 $\pm$ 0 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	3 $\pm$ 0 ^d	3 $\pm$ 0 ^d	3 $\pm$ 0 ^d	3 $\pm$ 0 ^c	2 $\pm$ 0 ^c	2 $\pm$ 0 ^c
Grupo B	150mg	0 $\pm$ 0 ^a	-	-	-	0 $\pm$ 0 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	0 $\pm$ 0 ^a
	600mg	0 $\pm$ 0 ^a	-	-	-	0 $\pm$ 0 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	0 $\pm$ 0 ^a
	1500mg	0 $\pm$ 0 ^a	-	-	-	0 $\pm$ 0 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	0 $\pm$ 0 ^a
Grupo C	1500mg	0 $\pm$ 0 ^a	0 $\pm$ 0 ^a	3 $\pm$ 0 ^d	3 $\pm$ 0 ^d	3 $\pm$ 0 ^d	2 $\pm$ 0 ^c	2 $\pm$ 0 ^c	1 $\pm$ 0 ^b

*Valores com sobrescritos diferentes (a, b, c, d) entre linhas e colunas diferem significativamente ($p < 0,05$)

P4: Progesterona; D: dia.

De acordo com as análises ultrassonográficas, para os animais que receberam aplicação do 17 β estradiol o edema uterino foi máximo nos 3 primeiros dias após aplicação, diminuindo no quinto dia nos animais o grupo C e sexto dia no grupo A. O aumento rápido do edema uterino pode ser explicado com a condição uterina de anestro, apresentada pelas éguas, o que faz com que elas tenham uma resposta rápida e intensa a aplicação hormonal.

A diminuição do edema uterino foi mais rápida no grupo controle quando comparado com o grupo A, demonstrando mais uma vez a ineficiência na absorção entérica da P4-LA, uma vez que este efeito é intensificado com a metabolização da progesterona por receptores uterinos, como ocorreu no grupo controle.

Estes resultados reforçam a afirmação de Bonafos et al. (1994) de que a progesterona é o único hormônio produzido pelo corpo lúteo necessário para o desenvolvimento da turgidez uterina na égua. Pelehach et al. (2002) também demonstraram a importância da progesterona na dissipação do edema uterino.

Os resultados se assemelham também aos encontrados por Silva (2015) em seus grupos de éguas em transição e anestro tratados com dose única estradiol, no que diz respeito ao edema uterino observado 24 horas após a primeira administração. Este edema se manteve alto por 3 a 2 dias anteriores ao dia da administração de 1500 mg P4-LA como observado no grupo das éguas cíclicas de 3 a 2 dias anteriores à ovulação (GINTHER, 1992) e foram eficientes em induzir tônus uterino intermediário como observado no diestro (SILVA, 2015)

Os resultados das dosagens de progesterona plasmática estão expressos na tabela 05:

Tabela 05: Média $\pm$ desvio padrão da concentração plasmática de progesterona (ng/mL) das éguas em anestro, submetidas ao protocolo hormonal de receptoras acíclicas com aplicação exógena de 17 β estradiol e/ou P4-LA (em diferentes concentrações) de forma oral (grupo A e B) ou intramuscular (grupo C).

Grupos	Concentração (P4)	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Grupo A	150mg	0,47 $\pm$ 0,9 ^a	-	-	-	0,21 $\pm$ 0,8 ^a	0,21 $\pm$ 0,6 ^a	0,21 $\pm$ 0,6 ^a	0,21 $\pm$ 0,6 ^a
	600mg	0,29 $\pm$ 0,14 ^a	-	-	-	0,22 $\pm$ 0,7 ^a	0,21 $\pm$ 0,7 ^a	0,33 $\pm$ 0,9 ^a	0,38 $\pm$ 0,6 ^a
	1500mg	0,30 $\pm$ 0,12 ^a	-	-	-	0,21 $\pm$ 0,10 ^a	0,52 $\pm$ 0,16 ^a	0,21 $\pm$ 0,10 ^a	0,49 $\pm$ 0,14 ^a
Grupo B	150mg	0,20 $\pm$ 0,11 ^a	-	-	-	0,21 $\pm$ 0,12 ^a	0,74 $\pm$ 0,22 ^a	0,90 $\pm$ 0,21 ^a	0,89 $\pm$ 0,33 ^a
	600mg	0,21 $\pm$ 0,9 ^a	-	-	-	0,21 $\pm$ 0,9 ^a	0,74 $\pm$ 0,18 ^a	0,90 $\pm$ 0,23 ^a	0,89 $\pm$ 0,27 ^a
	1500mg	0,28 $\pm$ 0,13 ^a	-	-	-	0,26 $\pm$ 0,11 ^a	0,45 $\pm$ 0,19 ^a	0,81 $\pm$ 0,23 ^a	0,50 $\pm$ 0,16 ^a
Grupo C	1500mg	0,42 $\pm$ 0,12 ^a	-	-	-	0,42 $\pm$ 0,12 ^a	11,73 $\pm$ 2,21 ^c	4,32 $\pm$ 0,98 ^b	3,08 $\pm$ 0,91 ^b

*Valores com sobrescritos diferentes (a, b, c) entre linhas e colunas diferem significativamente ($p < 0,05$)

P4: Progesterona; D: dia.

A progesterona desempenha um papel fundamental no estabelecimento e manutenção da gestação, porém os animais dos grupos tratados não apresentaram níveis satisfatórios de P4-LA plasmáticos ($\geq 2\text{ng/mL}$), o que ocorreu no grupo controle. Isto demonstra uma ineficiência na absorção enteral deste progestágeno ou uma baixa concentração foi aplicada por via oral.

Quando comparado a estudos realizados por Aristizábal et al. (2014), observou-se que a utilização de protocolo de progesterona em éguas acíclicas é mais eficaz com administração do P4-LA por via intramuscular, uma vez que quando administrado de forma oral a progesterona obteve concentração plasmática inferior a 2ng/ml.

Um estudo foi realizado para determinar se a concentração endógena de progesterona deveria ser utilizada como um critério de seleção de receptoras de embriões equinos, baseado na hipótese de que receptoras com concentração de progesterona mais alta teriam taxas de prenhez maiores do que aquelas com concentração mais baixa. As éguas foram avaliadas 5 dias após a ovulação como candidatas à receptora de embrião. A média da concentração de progesterona no 5º dia pós ovulação foi de $9,8 \pm 4,2$ ng/ml. A concentração de progesterona nos 40 ciclos nos quais embriões foram transferidos foi de $9,5 \pm 3,1$ ng/ml. Os autores concluíram que concentrações de progesterona parecem estar correlacionadas com tônus uterino inadequado e ou cervical e a avaliação do tônus uterino no dia da TE pode ser útil na rejeição de uma inadequada receptora de embrião (MCCUE et al., 1999).

Em um estudo realizado por Bergfelt & Ginther (1996) os autores afirmaram que a concentração de progesterona (ng/mL) em éguas e pôneis foi próxima de zero no dia da ovulação e atingiu aproximadamente $5,61 \pm 1,41$; $6,40 \pm 1,53$ e $5,35 \pm 2,60$ no D2, D3 e D4 pós ovulação, respectivamente, diferindo com os resultados encontrados neste estudo.

Hinrichs et al. (1986) compararam dois protocolos utilizando o altrenogest oral, sendo que, o primeiro protocolo foi administrado 22mg SID durante 5 dias o segundo protocolo com 66mg SID por seis dias antes da transferência de embrião e o terceiro protocolo utilizando 300 mg diários de P4 obtendo os seguintes resultados de prenhez: 16% (1/6), 33% (2/6) e 40% (2/5) respectivamente. Estes resultados demonstram a eficácia da administração oral da progesterona sintética.

Mcknnon et al (1988), utilizou estradiol associado a progesterona ou altrenogest em três diferentes protocolos. Sendo, no primeiro protocolo foram administrados de três a cinco dias de 17β estradiol (E2) e 300mg de p4 diários após a ovulação da doadora. No segundo protocolo foi análogo ao anterior, contudo, a administração do 17β estradiol (E2) foi ininterrupta após a administração do P4. Já n terceiro protocolo a administração dos fármacos também foi equivalente ao primeiro, porem houve a substituição do P4 por 0,044mg/kg de alternogest diárias. Obteve uma média de 70% a 80% de taxa de prenhez, concluíram que o resultado da gestação está relacionado diretamente à concentração adequada de progesterona ou progestógenos, sendo assim independente da administração do 17β estradiol (E2).

Já, Silva et al. (2012) demonstraram que foi possível manter a gestação com dose diária de 33 mg de altrenogest VO, assim como sugerido por Morris e Burns (2007), doses semanais de 225 ou 450 mg de altrenogest LA 150® (Botupharma, Botucatu, São Paulo, Brasil) injetável, são apropriadas para a manutenção da gestação em éguas prenhez que foram tratadas com prostaglandina. Estes resultados diferem dos encontrados neste estudo, demonstrando desta forma que o veículo utilizado no progestágeno, do presente estudo, não foi eficiente para absorção por via oral nos animais testados.

CONCLUSÃO

A administração oral da progesterona de longa ação, nas concentrações estudadas, demonstrou-se ineficaz na elevação das concentrações plasmáticas deste progestágeno em protocolos de receptoras acíclicas, uma vez que em nenhum dos grupos estudados obteve-se valores $\geq 2\text{ng/mL}$, como preconizado na literatura.

Mais estudos são necessários no que abrange a utilização da P4-LA por via oral em protocolos de preparação de éguas receptoras acíclicas. Possivelmente com o aumento das concentrações da P4-LA administrada e/ou mudança do veículo de administração, maiores

concentrações plasmáticas deste progestágeno seriam alcançadas, porém precisa-se avaliar seu custo-benefício.

REFERÊNCIAS

ARISTIZÁBAL, V. H. **UTILIZAÇÃO DE ALTRENOGEST INJETÁVEL PARA O ESTABELECIMENTO E MANUTENÇÃO DA GESTAÇÃO EM ÉGUAS RECEPTORAS DE EMBRIÕES ACÍCLICAS.** *Ciência Rural*, Outubro de 2014.

ARRUDA RP, VISINTIN JA, FLEURY JJ, GARCIA AR, CELEGHINI ECC, NEVES NETO JR. **Existem relações entre tamanho e morfoecogenicidade do corpo lúteo detectados pelo ultrassom e os teores de progesterona plasmática em receptoras de embriões eqüinos.** *Journal veterinary animal Science*. 38:233-239, 2001.

BERGFELT, D. R.; ADAMS, G. P. **Ovulation and corpus luteum development.** In: SAMPER, J. C.; PYCOCK, J. F.; MCKINNON, A. O. *Current therapy in equine reproduction*. Hardcover: Sanders Elsevier, 2007. p. 1-13.

BERGFELT, D. R.; GINTER, O. J. **Ovarian, uterine and embryo dynamics in horses versus ponies.** *Journal of Equine Veterinary Science*, v.16, n.2, p.66-72, 1996.

BONAFOS, L. D.; CARNEVALE, E. M.; SMITH, C. A.; GINTHER, O. J. **Development of uterine tone in nonbred and pregnant mares.** *Theriogenology*, v.42, p.1247-1255, 1994.

CARNEVALE, E. M. et al. Factors affecting pregnancy rates and early embryonic death after equine embryo transfer. *Theriogenology*, v. 54, n. 6, p. 965-979, 2000.

DELL'AQUA JR JA, CHAVES MMC, LOPES AS, FREITAS DCP, OZANAM F, ALVARENGA MA. **Use of a new formulation of long acting progesterone in non cycling recipient mares.** *Weva* 2009;321.

FREIRE, M. (24 de Março de 2016). *A evolução dos exames de dosagem hormonal nas últimas décadas.* Fonte: LabNetWork: <https://www.labnetwork.com.br/noticias/a-evolucao-dos-exames-de-dosagem-hormonal-nas-ultimas-decadas> (Acesso em agosto de 2021).

GINTHER, O. J. **Reproductive biology of the mare: basic and applied aspects.** *EquiServices*, Cross Plains, WI, p.299-300, p. 499-545, 1992.

GINTHER, O. J. et al. Seasonal influence on equine follicle dynamics. *Animal Reproduction (AR)*, v. 1, n. 1, p. 31-44, 2018.

GRECO, G. M. et al. **Use of long-acting progesterone to acyclic embryo recipient mares.** *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 41, n. 3, pg. 607–611, 2012.

HAYES, K. E. N.; PIERSON, R. A.; SCRABA, S. T.; GINTHER, O. J. **Effects of estrous cycle and season on ultrasonic uterine anatomy in mares.** *Theriogenology*, v.4, p.465-477, 1985.

HAYES, K. E. N.; GINTHER, O. J. **Role of progesterone and estrogen in development of uterine tone in mares.** *Theriogenology*, v.25, n.4, p.581-590, 1986.

HINRICHS K. & CHOI Y. H. 2005. **Assisted reproductive techniques in the horse**. Clin. Tech. Equine Pract. 4:210-218.

HINRICHS, K. et al. Use of altrenogest to prepare ovariectomized mares as embryo transfer recipients. **Theriogenology** 1986; cap 26, pg. 455 - 460.

Junior, J. A. (Março de 2017). *Altrenogest*. Fonte: **BOTUPHARMA BIOTECNOLOGIA ANIMAL**: http://botupharma.com.br/arq/Bula_Altrenogest_Botupharma_.pdf (Acesso em agosto de 2021).

MCKINNON A. O, et al. **Ovariectomized steroid-treated mares as embryo transfer recipient and as a model to study the role of progestins in pregnancy maintenance**. Theriogenology 1988; 29:105563.

MORROW C. M; BURNS, P. J. **Evaluatin of bio-release altrenogest LA 150 for maintenance of pregnancy in mares**. In: Conferência Internacional de Caballos de Deporte, 2007, San Jose, Costa Rica, Anais de CICADE, 2007, 4p.

MINTON, J. E.; COPPINGER, T. R.; SPAETH, C.W. et al. **Poor reproductive response of anestrus Suffolk ewes to ram exposure is not due to failure to secrete luteinizing hormone acutely**. Journal of Animal Science, v.69, p.33114-3320, 1990

MCCUE, P. M. **Transferência de Embriões em Equinos** – Recuperação do Embrião / Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP / Journal of Continuing Education in Animal Science of CRMV-SP. São Paulo: Conselho Regional de Medicina Veterinária, v. 9, n. 3 (2011), p. 94–98, 2011.

NETO, I. V. **Protocolo para sincronização do ambiente uterino de receptoras acíclicas 5 e cíclicas em programas de transferência de embriões equinos**. *Theriogenology*, 2017.

PELEHACH, L. M.; GREAVES, H.E.; PORTER, M.B.; DESVOUSGES, A.; SHARP, D.C. **The role of estrogen and progesterone in the induction and dissipation of uterine edema in mares**. Theriogenology, v.58, p.441-444, 2002.

PINTO, C. R. F. **Progestagens and Progesterone**. In: MC KINNON, A. O.; SQUIRES, E. L.; VAALA, W. E.; VARNER, D. D. Equine Reproduction. 2 Ed. Ames:Blackwell Publishing, 2011, vol.2, cap.189, pg. 1811-1817.

ROCHA FILHO, A. N. et al. **Transfer of equine embryos into anovulatory recipients supplemented with short or long acting progesterone**. Animal reproduction, v. 1, n. 1, pg. 91–95, 2004.

SILVA, E. S. M. et al. **Supplementary corpora lutea monitoring allows progestin treatment interruption on day 70 of pregnancy in non-cyclic recipient mares**. Animal Reproduction Science, v. 144, n. 3-4, pg. 122–128, 2014.

SILVA, E. S. M. et al. **Ultrasonography of the conceptus development from days 15 to 60 of pregnancy in non-cyclic recipient mares**. Ciência Rural, v. 45, n. 3, pg. 512-518, 2015.

SILVA, E. S. M. **Efeitos da administração de estradiol e progesterona sobre a concentração hormonal e expressão endometrial dos receptores de estrógeno e progesterona em éguas**

receptoras acíclicas. Botucatu, 2015. 79p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

SILVA E. S. M. et al. **Supplementary corpora lutea monitoring allows progestin treatment interruption on day 70 of pregnancy in non-cyclic recipient mares.** Animal Reproduction Science; 144: 122–128, 2012.

VANDERWALL, D. K. **Progesterone.** In: MC KINNON, A.O.; SQUIRES, E.L.; VAALA, W.E.; VARNER, D.D. Equine Reproduction. 2 Ed. Ames:Blackwell Publishing, 2011, vol.2, cap.170, pg. 1637-1641.