

A Nutritime Revista Eletrônica é uma publicação bimestral da Nutritime Ltda. Com o objetivo de divulgar revisões de literatura, artigos técnicos e científicos bem como resultados de pesquisa nas áreas de Ciência Animal, através do endereço eletrônico: <http://www.nutritime.com.br>.

Todo o conteúdo expresso neste artigo é de inteira responsabilidade dos seus autores.

Secagem e uso de cabergolina em vacas leiteiras

Secagem, cabergolina, glândula mamária.

Anna Luiza Belli de Souza Alves Costa¹

Sandra Gesteira Coelho²

¹Doutoranda em Zootecnia, Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

E-mail: annabelliac@gmail.com

²Professora Titular, Departamento de Zootecnia, Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

RESUMO

O melhoramento genético e melhores práticas de manejo dentro de fazendas leiteiras determinaram aumento na produção de leite dos bovinos. Com esse aumento da produção de leite passou-se a dar mais relevância ao procedimento de secagem e aos impactos que esse evento pode ter sobre a glândula mamária e sobre a saúde do animal. A secagem consiste na interrupção da rotina de ordenhas com o intuito de cessar a produção de leite. Durante os primeiros dias e de acordo com a produção do animal, pode observar comportamentos indicativos de desconforto e dor, como aumento do tempo de permanência em pé e mais vocalização nos horários em que a ordenha era realizada. O acúmulo de leite na glândula mamária determina o início do processo de involução ativa, que dura cerca de 21 dias. Posteriormente ocorre o processo de involução constante, seguido pela lactogênese e pela colostrogênese, necessários ao início da próxima lactação. A cabergolina tem sido estudada como uma ferramenta a ser utilizada dentro das fazendas para tornar o processo de secagem menos prejudicial aos animais de maior produção. A droga é um agonista de receptores dopaminérgicos, com efeito inibitório direto sobre a produção de prolactina.

Palavras-chave: secagem, cabergolina, glândula mamária.

DRYING AND USE OF CABERGOLINE IN DAIRY COWS

ABSTRACT

The genetic improvement and better management practices in dairy farms determined an increase in bovine production. Due to that increase in milk production more relevance started to be given to the dry-off process and to the impacts this event could have on the mammary gland and on the animal health. The dry off consist in the interruption of milking routine aiming the cessation of milk production. During the first days and according to the animal production, discomfort and pain behaviors can be observed, such as increased standing time and more vocalization close to previous milking time. The accumulation of milk in the mammary gland determines the beginning of an active involution, which lasts for approximately 21 days. After that a static involution will take place, followed by lactogenesis and colostrogenesis, both important for the beginning of a new lactation. Cabergoline have been studied as a tool for to be used by dairy farms to make the dry-off less harmful to high yielding animals. The drug is a dopaminergic receptor agonist, with direct inhibitory effects on prolactin production.

Keyword: dry-off, cabergoline, mammary gland.

INTRODUÇÃO

Dentre os métodos usados para secagem de vacas leiteiras, o abrupto com interrupção total das ordenhas é o mais utilizado no manejo de fazendas. Porém a produção dos animais à secagem aumentou muito, devido ao melhoramento genético e boas práticas de manejo, o que faz com que algumas vacas encerrem a lactação produzindo ainda 25 a 30 litros de leite por dia (Bertulat et al., 2013; Chapinal et al., 2014). A partir de estudos que demonstraram os efeitos dessa maior produção de leite à secagem para a glândula mamária e para o animal, outros métodos e ferramentas passaram a ser pesquisados e utilizados, com o intuito de reduzir o estresse e garantir o bem-estar destes animais.

A Cabergolina é uma droga sintética produzida a partir de derivados de ergot, que tem potente atividade dopaminérgica mesmo em baixas concentrações no plasma, e apresenta longa duração de seus efeitos biológicos. Esta droga atua diretamente sobre a produção de prolactina pela glândula hipófise, inibindo-a. Por apresentar esta capacidade, a Cabergolina tem sido muito utilizada no tratamento de pseudociese em cadelas e em condições hiperprolactinêmicas em humanos. Recentemente seu uso especificamente no manejo da secagem de vacas de leite foi introduzido no campo.

Este trabalho tem por objetivo abordar a fisiologia da secagem de vacas leiteiras, bem como revisar os mecanismos de ação da Cabergolina e sua forma de utilização.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Fisiologia da glândula mamária de vacas leiteiras durante o período seco

O período seco é um momento importante para vacas leiteiras, uma vez que, permite ao animal priorizar energia para o fim da gestação e garante um tempo de recuperação e regeneração da glândula mamária para o início da próxima lactação. O tempo de duração do período seco está diretamente relacionado à produção de leite na lactação seguinte e hoje se trabalha com durações de 45 a 60 dias, na grande maioria das fazendas (Schukken, Gurjar and Moroni, 2011).

A interrupção da rotina de retirada do leite determina o início do processo de involução da glândula mamária. Este processo está relacionado a apoptose das células epiteliais secretoras e depende de vários fatores, dentre esses a concentração dos hormônios prolactina (PRL), hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1 (IGF-1). Sabe-se que o GH é importante no desenvolvimento da glândula mamária e na produção de leite, mas é a PRL a principal responsável pela proliferação e diferenciação das células epiteliais secretoras, bem como a manutenção destas células em atividade. A PRL atua diretamente sobre as células epiteliais, reduzindo a taxa de apoptose ao inibir a produção de metaloproteinases. Este hormônio também atua de forma indireta ao suprimir a expressão das proteínas de ligação do tipo 5 (IGFBP-5), que tem poder inibitório sobre o IGF-1. Isso faz com que mais IGF-1 esteja disponível para atuar no tecido e estimular a proliferação e sobrevivência das células (Accorsi et al., 2002).

Ao parar de ordenhar o animal, ocorre acúmulo do leite que ainda continua sendo produzido pela glândula mamária por alguns dias, o que pode gerar complicações para a glândula já que até 80% desse leite ficará retido nos primeiros três dias (Ponchon et al., 2017). O acúmulo de leite determina aumento da pressão interna do úbere com distensão dos tecidos, o que pode levar à abertura do canal do teto, gerando vazamento de leite. Nesta situação ocorre também o comprometimento da atividade protetora das células de defesa fagocíticas presentes no local, que serão demandadas para a degradação de componentes do leite (Boutinaud et al., 2016).

A distensão da glândula mamária com o aumento da pressão intra-alveolar parece ser o sinal que dá início à involução ativa dos tecidos secretores. À medida que a concentração de PRL nos tecidos diminui pelo efeito de diluição, ocorre o declínio na taxa de secreção de leite, aumento da permeabilidade das “tight junctions” e um efluxo de lactose. Concomitante a essas alterações ocorre redução do lúmen dos alvéolos e aumento do estroma (Singh et al., 2017). Este processo de involução ativa pode durar por aproximadamente 21 a 30 dias.

Findado o processo de involução ativa, a glândula mamária entra em estado de involução constante. Este segundo momento não tem eventos determinantes de seu início e fim. Sua duração depende apenas do tempo no qual o animal permanece seco e não tem influências hormonais ou de manejo. O último processo característico do período seco é a lactogênese, no qual ocorre a proliferação e diferenciação das células secretoras do epitélio. Durante este processo ocorre também a colostrogênese, com acúmulo de imunoglobulinas e outros fatores imunes e nutricionais na glândula mamária. Assim como o processo de involução ativo, este é coordenado por vários hormônios e tem início aproximadamente 15 a 20 dias antes da data prevista para o parto (Smith & Hogan, 2003).

Saúde da glândula mamária e bem-estar de vacas leiteiras

A secagem pode provocar dor, a qual pode variar de acordo com a quantidade de leite produzida à secagem e ao método utilizado para secá-la. De acordo com pesquisadores o aumento no tempo de permanência em pé e a redução no número de movimentos para se deitar são fortes indicativos de que o animal está sentindo dor. A reação do animal ao toque na área do úbere também pode ser um indicativo de desconforto. Na situação em questão, a dor é provocada pela distensão do úbere e por algum grau de inflamação (Zobel et al., 2013).

Ambos os métodos de secagem, abrupto e gradual, geram algum desconforto no animal. Porém foi demonstrado que animais de maior produção (>25 litros) que foram secos pelo processo gradual, no qual se aumenta o intervalo entre ordenhas com redução do número de diário destas por alguns dias, apresentaram menos vazamento de leite do que vacas secas abruptamente (Zobel et al., 2013). Estes mesmos autores observaram que mesmo os animais secos de forma gradual, apresentaram redução no tempo de permanência deitados. O comportamento de vocalizar perto do portão de saída do piquete nos horários em que o animal seria levado para a ordenha também pode ser um indicativo de que este está em desconforto, porém no trabalho em questão isso não foi observado de forma significativa para os dois tipos de secagem (von Keyserling et al., 2009).

O período imediato após a secagem deixa o animal mais susceptível a novas infecções intramamárias e, isso pode ser agravado nos casos de vacas de alta produção. O vazamento do leite pode atrasar a formação do tampão de queratina no canal do teto, necessário ao isolamento da glândula com o meio externo. Como consequência o teto permanecerá aberto, permitindo que microrganismos tenham acesso ao interior do úbere e aliado a isso, os fatores imunes locais podem estar comprometidos. Estima-se que até 23 % de todos os tetos secos possam permanecer abertos após seis semanas da secagem. Fatores que conferem imunidade ao animal irão aumentar rapidamente após o início do processo de involução ativa, mas o fator de diluição dependendo da quantidade de leite represada pode atrapalhar a atividade desses mecanismos de defesa. Aos poucos as concentrações de lactoferrina, imunoglobulinas e leucócitos irá aumentar, garantindo maior proteção à glândula mamária (Schukken, Gurjar & Moroni, 2011).

Cabergolina

Mecanismo de ação

Os derivados do ergot são esqueletos alcaloides produzidos por fungos, principalmente do gênero *Claviceps* spp. que são encontrados em gramíneas e em alguns grãos durante sua fase de crescimento. A cabergolina, um destes derivados, é um potente agonista de receptores dopaminérgicos do tipo D₂, com efeito inibitório direto sobre as células lactotróficas produtoras de prolactina presentes na hipófise (Hughes et al., 2003).

Receptores D₂ podem ser considerados tanto pré quanto pós-sinápticos, e atuam na liberação de dopamina para as células de diferentes estruturas encefálicas. Porém os receptores pré-sinápticos são seis a dez vezes mais sensíveis que os pós-sinápticos. Os receptores da família D₂ são considerados inibitórios por atuarem hiperpolarizando o neurônio através de proteínas G e com isso impossibilitando a propagação do impulso nervoso. Estes receptores também são responsáveis por inibir a atividade da enzima Adenil ciclase (AMP) e conseqüentemente, na maioria dos tecidos, a produção de AMP cíclico. Há prevalência da expressão de receptores D₂ no tálamo, hipocampo e tronco encefálico, em relação aos receptores D₁ (Callier et al., 2003).

A Cabergolina tem capacidade de exercer sua atividade terapêutica em baixas concentrações no plasma e, portanto, demanda doses baixas com aplicações únicas na maioria das vezes. Sua alta eficácia está também relacionada ao seu poder biológico e meia vida, que é de 65 horas. Em humanos, por ser uma droga de fácil protocolo de administração, é utilizada para o tratamento da doença de Parkinson em estágio inicial com doses mais altas (4mg/dia) e para condições hiperprolactinêmicas com doses mais baixas (0,25mg/dia), (Rinne et al., 1997; Huges et al., 2003).

Em animais, seu uso já é bastante difundido em vários países principalmente para o tratamento da síndrome da falsa prenhez em cadelas. Nesta condição normalmente usa-se 5µg/kg por dia, durante 5 a 10 dias (Gobello et al., 2001). Em bovinos leiteiros a Cabergolina passou a ser recentemente empregada na secagem dos animais.

Cabergolina em vacas leiteiras

Com o intuito de procurar ferramentas que reduzam os efeitos deletérios e estressantes provocados pela secagem em vacas leiteiras, pesquisadores utilizaram a Cabergolina e alguns similares agonistas de receptores dopaminérgicos. Bertulat et al. (2015) avaliaram o uso de uma dose única de Cabergolina (5,6mg) sobre pressão no úbere, vazamento de leite e sinais de dor em vacas leiteiras secas abruptamente, produzindo mais de 16 litros de leite à secagem. O tratamento foi realizado em 115 animais logo após a última ordenha e o grupo controle (n=119) recebeu placebo no mesmo momento. O tratamento com Cabergolina foi eficiente em reduzir a pressão no úbere primíparas, mas não em multíparas. Apenas 11,3% dos animais tratados apresentaram vazamento de leite, enquanto que 21% dos que receberam placebo apresentaram vazamento. Os efeitos sobre a demonstração de dor no úbere foram significativos para o grupo tratado, porém esse efeito perdurou apenas até o fim da primeira semana após a secagem. Os autores deste trabalho concluíram que a Cabergolina foi eficiente em reduzir riscos à saúde da glândula mamária e reduziu problemas com o bem-estar dos animais no período imediato após a secagem de vacas com produção acima de 16 litros (Bertulat et al., 2015).

Boutinaud et al. (2016) realizaram o tratamento com dose única de 5,6mg de Cabergolina em sete animais e com placebo em outros sete, imediatamente após a última ordenha em secagem abrupta. Foram realizadas coletas seriadas de sangue e da secreção láctea para avaliar a composição da secreção e a concentração de prolactina na circulação sanguínea. Foi constatada redução da secreção láctea após o encerramento da lactação, com redução das concentrações de α -lactoalbumina, lactoferrina e citrato, à medida que houve acúmulo de leite no interior do úbere. O tratamento com Cabergolina foi eficaz em reduzir a concentração de PRL nos animais tratados, em comparação aos que receberam placebo, assim como a concentração de lactose e da proporção citrato:lactoferrina na secreção láctea. Os autores concluíram que o uso da Cabergolina facilitou a secagem e acelerou o processo de involução da glândula mamária.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso da Cabergolina em animais leiteiros à secagem tem apresentado eficácia na redução dos sinais de dor provocados pelo acúmulo de leite na glândula mamária, assim como acelera o processo de involução do tecido secretor pela redução da concentração de PRL circulante. Essa é uma ferramenta importante para o manejo de fazendas leiteiras, que auxilia no bem-estar da vaca leiteira. Mais estudos precisam ser realizados para demonstrar se seu uso também pode reduzir a incidência de novas infecções da glândula mamária no período seco imediato.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACCORSI, P. A.; PACIONI, B.; PEZZI, C. et al. Role of Prolactin, Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor 1 in Mammary Gland Involution in the Dairy Cow. *J. Dairy Sci.* v.85, p. 507–513, 2002.
- BERTULAT, S.; TENHAGEN-FISCHER, C.; SUTHAR, V. et al. Measurement of fecal glucocorticoid metabolites and evaluation of udder characteristics to estimate stress after sudden dry-off in dairy cows with different milk yields. *J. Dairy Sci.* v.96, p.3774–3787, 2013.

- BERTULAT, S.; ISAKA, N.; de PRADO, A. et al. Effect of a single injection of cabergoline at dry off on udder characteristics in high-yielding dairy cows. **J. Dairy Sci.** v. 100, p. 3220–3232, 2015.
- BOUTINAUD, M.; ISAKA, N.; LOLLIVIER, V. et al. Cabergoline inhibits prolactin secretion and accelerates involution in dairy cows after dry-off. **J. Dairy Sci.** v.99, p. 5707–5718, 2016.
- CALLIER, S.; SNAPYAN, M.; Le CROM, S. et al. Review: Evolution and cell biology of dopamine receptors in vertebrates. **Biol Cel.** v. 95, p. 489–502, 2003.
- CHAPINAL, N.; ZOBEL, G.; PAINTER, K. et al. Changes in lying behavior after abrupt cessation of milking and regrouping at dry-off in freestall-housed cows: A case study. **J. Vet. Behav. Clin. Appl. Res.** v.9, p.364-369, 2014.
- GOBELLO, C.; de la SOTA, R.L.; GOYA, R.G. A review of canine pseudocyesis. **Reprod Dom Anim**, v.36, p.283-288, 2001.
- HUGHES, N.; WINNIK, W.; DUNYACH, J. et al High-sensitivity quantitation of cabergoline and pergolide using a triple-quadrupole mass spectrometer with enhanced mass-resolution capabilities. **J. Mass Spectrom.** v.38, p.743–751, 2003.
- PONCHON, B.; LACASSE, P.; OLLIER, S. et al. Effects of photoperiod modulation and melatonin feeding around drying-off on bovine mammary gland involution. **J. Dairy Sci.** v.100, p.1–11, 2017.
- RINNE, U.K.; BRACCO, F.; CHOUUZA, C. et al. Cabergoline in the treatment of early Parkinson's disease: results of the first year of treatment in a double-blind comparison of cabergoline and levodopa. **Neurol.** v.48, p.363-368, 1997.
- SCHUKKEN, Y. H.; GURJAR, A.; and MORONI, P. Physiology and pathophysiology of the udder during the dry period. **Larg Anim Rev.** 2011.
- SINGH, K.; PHYN, C. V. C.; REINSCH, M. Temporal and spatial heterogeneity in milk and immune-related gene expression during mammary gland involution in dairy cows. **J. Dairy Sci.** v.100, p.1–17, 2017.
- SMITH, K. L.; and HOGAN, J, S. **The physiology of mammary gland during the dry period and the relationship to infection.** Anais: Annual. Mtg. Natl. Mastitis Council, Inc., Arlington, VA, p. 87-98. 2003.
- von KEYSERLINGK, M. A. G.; RUSHEN, J.; de PASSILLÉ, A. M.; WEARY, D. M. Invited review: The welfare of dairy cattle -Key concepts and the role of science. **J. Dairy Sci.** v.92, p.4101–4111, 2009.
- ZOBEL, G.; LESLIE, K.; WEARY, D. M.; von KEYSERLINGK, M. A. G. Gradual cessation of milking reduces milk leakage and motivation to be milked in dairy cows at dry-off. **J. Dairy Sci.** v. 96, p.5064–5071, 2013.