

N-CARBAMOIL-GLUTAMATO COMO ALTERNATIVA VIÁVEL À ARGININA NA SUPLEMENTAÇÃO DE LEITÕES

Cairo Gabriel Otoni dos Santos^{1*}, Ingrid Luiza Silva Gomes¹, Isabel Luísa Ribeiro de Abreu Teixeira¹, Augusto José Bueno Castro¹, Nathan Lourenço Dias de Oliveira¹, Naiara Cristina dos Santos Silveira², Idael Matheus Góes Lopes³.

¹Discente no Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil – *Contato: sadcairo@gmail.com

²Discente no Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal – Universidade Estadual Paulista – Unesp – Jaboticabal/SP – Brasil

³Discente no Programa de Pós-Doutorado em Zootecnia – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

INTRODUÇÃO

A arginina (Arg) é um aminoácido condicionalmente essencial, cuja exigência é elevada nas fases iniciais de crescimento, durante a gestação, lactação, bem como em períodos de recuperação de injúrias teciduais e em situações de estresse agudo ou crônico¹. Em leitões lactentes e recém-desmamados, a síntese endógena de Arg é limitada. Ademais, há alta atividade da enzima arginase nas glândulas mamárias e o leite proveniente das matrizes apresenta baixo teor deste aminoácido, o que pode comprometer o desenvolvimento da leitegada^{2,3,4,5}. Diante desse cenário, diversas estratégias de suplementação de Arg foram amplamente estudadas, buscando estabelecer formas eficazes de atender às exigências nutricionais desse aminoácido em suínos. No entanto, a suplementação de Arg a partir de aminoácidos industriais têm apresentado resultados inconsistentes. Isso ocorre devido ao aumento da atividade de arginase em altas concentrações séricas de Arg. Além disso, a curta meia vida plasmática desse aminoácido exige a suplementação em doses elevadas, o que pode interferir no metabolismo absorptivo de outros aminoácidos no trato gastrointestinal, além de reduzir a viabilidade econômica de sua implementação em formulações nutricionais^{1,2,6}. Portanto, objetivou-se com esta revisão analisar a eficiência do N-carbamoil-glutamato como precursor metabólico e potencial substitutivo da Arg em dietas de leitões lactentes e desmamados.

MATERIAL

A abordagem exploratória foi utilizada com pressupostos da pesquisa bibliográfica e documental⁷, resultando na elaboração de uma revisão de literatura, compilando informações científicas relacionadas à temática da suplementação de N-carbamoil-glutamato e seus efeitos no crescimento, síntese de proteínas, desenvolvimento e imunidade intestinal em leitões lactentes e desmamados. Foram selecionados artigos utilizando as seguintes bases de pesquisa: Google Acadêmico, PubMed e Science Direct, além de periódicos especializados como o *Animals* e *Journal of Animal Science*. A busca orientou-se com o emprego das palavras-chaves crescimento, intestino, leitão lactente, leitão desmamado, N-carbamoil-glutamato e NCG, simultaneamente à aplicação dos operadores booleanos E e OU. Por fim, foi realizada a seleção de artigos que abordavam a temática em questão, priorizando estudos dos últimos dez anos (2015-2025).

RESUMO DE TEMA

O N-carbamoil-glutamato (NCG) é um precursor metabólico da Arg e análogo estrutural do N-acetilglutamato (NAG), o qual atua como cofator alostérico ativador da enzima carbamoil fosfato sintase 1 (CPS1), primeira enzima anabólica do ciclo da ureia (Fig. 1)^{1,6,8}.

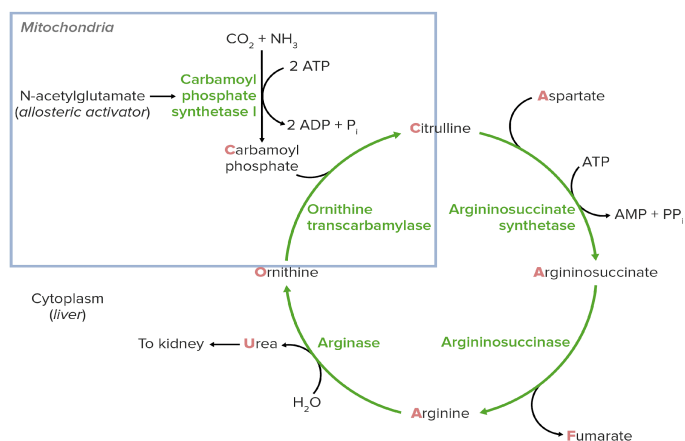


Figura 1: Diagrama esquemático do ciclo da ureia (Fonte: Lecturio).

Comparado ao NAG, o NCG possui maior tempo de meia vida (aproximadamente 8-10h) e maior permeabilidade mitocondrial. Somado a isso, como precursor metabólico da arginina, é mais financeiramente viável e apresenta resultados experimentais mais consistentemente replicáveis⁸. O NCG também atua como ativador da $\Delta 1$ -pirrolina-5-carboxilato sintase (P5CS), que participa de etapas da síntese de prolina, glutamato e ornitina, os quais por sua vez podem estimular a síntese de citrulina e Arg^{1,2,3,4,6,8}.

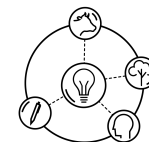
A deficiência de Arg caracteriza-se por elevada concentração plasmática de amônia e pode resultar em disfunção intestinal e imunológica, atraso no crescimento e desenvolvimento neurológico e imunológico prejudicados^{1,3,4,5}. Como um iniciador da primeira enzima do ciclo da ureia, o NCG estimula a síntese endógena de Arg e, logo, os metabólitos relacionados à Arg, como o ON^{1,6}. A Arg é a única doadora de nitrogênio para as reações catalisadas pela óxido nítrico sintase, dessa forma, determinando a taxa de produção de óxido nítrico (ON), uma molécula sinalizadora crucial, envolvida na vasodilatação, angiogênese, função imunológica e reprodutiva^{1,4}.

A exigência nutricional de arginina para leitões de sete dias de idade é de no mínimo 2,7g/dia, considerando animais com ganho médio diário de aproximadamente 200g de peso corporal. Entretanto, o leite materno fornece valores inferiores a 1,01g/dia e a síntese endógena de arginina sofre uma redução abrupta a partir do 3º dia de vida, chegando a 70% de redução da síntese em leitões com sete dias de vida e reduzindo ainda mais até os 21 dias de idade^{1,5}. Neste período ocorre queda na atividade enzimática da N-acetilglutamato sintase, resultando em menor conteúdo circulante de NAG e limitando a síntese endógena de Arg^{1,3,5}.

As suplementações de 50mg/kg ou 0,08-0,1% de NCG mostraram-se eficazes em aumentar as concentrações plasmáticas de Arg, ornitina e citrulina em leitões lactentes e desmamados, contribuindo para uma melhor performance zootécnica, desenvolvimento imune e intestinal destes animais^{1,3,5,6,9}. Suplementações com a mesma dosagem de NCG promoveram aumento do ganho de peso diário, maior desenvolvimento muscular e aumento no peso corporal quando comparadas a grupos não suplementados, sendo que foram observados valores até 28% superiores no ganho de peso diário e peso corporal^{5,9}. Adicionalmente, observou-se aumento da síntese proteica absoluta do músculo *longissimus dorsi* (lombo) e do *gastrocnemius* (porção do pernil) com valores de 30% e 21%, respectivamente⁵. Estes achados corroboram a designação de que a redução dos níveis circulantes de amônia e ureia, concomitantemente ao aumento plasmático de arginina, são indicativos de maior síntese proteica absoluta e reduzida taxa catabólica de aminoácidos^{1,5,9}.

O desmame representa um período crítico para animais de produção, sendo associado a alterações morfológicas intestinais, alterações comportamentais e hormonais relacionadas ao estresse e à transição da dieta líquida baseada em lactose e caseína para uma dieta sólida baseada em amido e proteínas de fontes primariamente vegetais^{1,3,4,8,9}. O NCG é capaz de modular positivamente a expressão de transportadores de aminoácidos no intestino delgado, favorecendo a absorção de nutrientes, o que pode, possivelmente, justificar seu efeito benéfico na digestibilidade da matéria seca e da proteína bruta^{8,9}. Concomitantemente, leitões suplementados com NCG demonstram aumento na expressão de enzimas antioxidantes, capacidade antioxidante total e conteúdo de superóxido dismutase (SOD) jejuna, níveis elevados de glutatona peroxidase (GPx) sérica e, contrariamente, menores níveis de malondialdeído (MDA). O MDA é um produto da peroxidação lipídica, sendo um marcador chave do estresse oxidativo. Já GPx e SOD são enzimas antioxidantes, entretanto, com diferentes mecanismos de ação, enquanto a capacidade antioxidante total é uma medida que expressa a capacidade redutora de um sistema, sendo utilizado como uma forma de mensurar a capacidade de defesa antioxidante de um sistema biológico.

XV Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente



Autores encontraram uma ampliação de 26,9% na capacidade antioxidante total jejunal de leitões desmamados com 28 dias e suplementados com 500mg/kg de NCG, além de uma redução de 15% nos níveis de MDA do jejuno. Destarte, o nível de suplementação de 500mg/kg em leitões desmamados foi capaz de modular a morfologia intestinal, com aumentos de 31,4% na altura das vilosidades, 36,0% na relação vilosidade:cripta e 30,5% na espessura de parede intestinal do jejuno, sendo esta a única subdivisão do intestino delgado analisada no estudo⁸. De forma análoga, em outro experimento, a inclusão de 0,8% de NCG na dieta de leitões desmamados apresentou resultados na altura de vilosidades do duodeno, jejuno e íleo, simultaneamente ao aumento da profundidade de cripta no jejuno e íleo, no entanto, não foi capaz de alterar a relação vilosidade:cripta⁴. Ademais, a expressão de mRNA das proteínas de junção oclusiva, Occludina, Claudina-1 e ZO-1, é regulada positivamente em leitões desmamados suplementados com NCG, contribuindo para integridade e permeabilidade seletiva do epitélio intestinal, o que é de extrema importância em vista do agravo sofrido pelos enterócitos durante o período do desmame⁸.

As diarreias neonatais e pós desmame estão entre as patologias mais comuns da suinocultura moderna, sendo responsáveis por expressivos prejuízos econômicos. Diante deste contexto, o NCG surge como alternativa para o controle desses distúrbios, dado o papel que a Arg desempenha no desenvolvimento da resposta imune e reação inflamatória. Em leitões desmamados, a suplementação com NCG reduziu em 18% o índice de diarreia em relação ao grupo controle. Concomitantemente, leitões lactentes desafiados por *Escherichia coli* apresentaram redução de 20,5% no índice de diarreia, efeito associado à modulação da resposta imune nos indivíduos suplementados^{3,4}.

A interleucina 10 (IL-10) é uma citocina anti-inflamatória que estimula a síntese de IgA, principal anticorpo presente nas mucosas, e pode inibir a síntese de IL-2, citocina pró inflamatória que inibe a síntese de IgA; IL-4, por sua vez, estimula os linfócitos B a realizarem mudança de classe para a secreção de IgA; IL-1 β é uma citocina pró inflamatória que, entre outras funções, facilita a migração de células inflamatórias para o sítio afetado e promove a síntese de outras citocinas inflamatórias. A suplementação com NCG demonstrou-se eficaz em regular positivamente a expressão de mRNA jejunal de IL-10 e reduzir a expressão de IL-1 β , simultaneamente aumentando a concentração de IL-10 e SIgA, forma secretora do IgA encontrada nas mucosas e secreções, no íleo e IgA, no soro, o último apenas sendo perceptível após o 14º dia de suplementação, além de reduzir significativamente a concentração de IL-2 no íleo de leitões desafiados por *E. coli*^{2,3,8}. A expressão ileal da HSP70, uma proteína de choque térmico com importante função na homeostase do trato gastrointestinal, também é estimulada, com uma variação positiva de 61%⁴.

Leitões lactentes suplementados com 50mg/kg de NCG tiveram maior atividade de lactase nos primeiros 7 dias de vida e maior quantidade no intestino grosso de *Lactobacillus spp.* e anaeróbios totais, primariamente microrganismos não patogênicos com função na digestão de fibra e competição com outros microrganismos potencialmente patogênicos. Foi levantada a hipótese que este efeito esteja relacionado à utilização de Arg por tais bactérias, favorecendo seu desenvolvimento e impactando benéficamente na digestão de lactose, manutenção da função e saúde intestinal².

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A suplementação de leitões lactentes e desmamados com NCG demonstrou ser capaz de estimular a síntese endógena de Arg, resultando em maior síntese proteica e capacidade antioxidante, melhor desenvolvimento imunológico e intestinal, além de melhora no desempenho zootécnico. Apesar dos resultados promissores, ainda existe escassez de dados na literatura quanto a seus efeitos em suínos como modelo experimental, principalmente em leitões nas fases iniciais de vida. É válido mencionar que grande parte dos trabalhos mais relevantes já datam mais de uma década, o que evidencia a necessidade de atualização científica. Logo, faz-se necessário o desenvolvimento de pesquisas científicas abordando diferentes doses e períodos de suplementação, utilizando leitões como um modelo experimental, a fim de gerar uma maior gama de dados que orientem com melhor precisão a

inclusão de NCG na dieta desta categoria animal e garanta consistência na replicação dos resultados a campo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LI, Y. X. et al. **N-carbamylglutamate, a promising functional feed additive in swine production: A review.** Animal Feed Science and Technology, vol. 303, p. 115719, set. 2023.
2. ZENG, X. et al. **Oral administration of N-carbamylglutamate might improve growth performance and intestinal function of suckling piglets.** Livestock Science, vol. 181, p. 242–248, nov. 2015.
3. ZHANG, F. et al. **Dietary N-Carbamylglutamate Supplementation Boosts Intestinal Mucosal Immunity in Escherichia coli Challenged Piglets.** PLoS ONE, vol. 8, n. 6, p. e66280, jun. 2013.
4. WU, X. et al. **Dietary supplementation with L-arginine or N-carbamylglutamate enhances intestinal growth and heat shock protein-70 expression in weanling pigs fed a corn- and soybean meal-based diet.** Amino Acids, vol. 39, n. 3, p. 831–839, ago. 2010.
5. JASON, W. F. et al. **Oral N-Carbamylglutamate Supplementation Increases Protein Synthesis in Skeletal Muscle of Piglets.** The Journal of Nutrition, vol. 137, n. 2, p. 315–319, fev. 2007.
6. WANG, C. et al. **Effectiveness and safety evaluation of graded levels of N-carbamylglutamate in growing-finishing pigs.** Animal Nutrition, vol. 10, p. 412–418, set. 2022.
7. PEREIRA, A. D. et al. **Metodologia da pesquisa científica.** [ebook]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM, 2018.
8. HU, N. et al. **Effect of N-Carbamylglutamate Supplementation on Growth Performance, Jejunal Morphology, Amino Acid Transporters, and Antioxidant Ability of Weaned Pig.** Animals, vol. 13, n. 20, p. 3183, out. 2023.
9. Yang, H. S. et al. **Dietary supplementation with N-carbamylglutamate increases the expression of intestinal amino acid transporters in weaned Huanjiang mini-pig piglets.** Journal of Animal Science, vol. 91, n. 6, p. 2740–2748, jun. 2013.

APOIO:

