



THAIS OLIVEIRA SILVA

**TRIBUTIRINA E N-CARBAMILGLUTAMATO PARA
FÊMEAS SUÍNAS EM GESTAÇÃO E LACTAÇÃO**

**LAVRAS - MG
2026**

THAIS OLIVEIRA SILVA

**TRIBUTIRINA E N-CARBAMILGLUTAMATO PARA FÊMEAS SUÍNAS EM
GESTAÇÃO E LACTAÇÃO**

Tese apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, área de Produção e Nutrição de Não-Ruminantes, para a obtenção do título de Doutor.

Prof. Dr. Marvio Lobão Teixeira de Abreu
Orientador

**LAVRAS - MG
2026**

**Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração
de Ficha Catalográfica da Biblioteca Universitária da UFLA, com
dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Silva, Thais Oliveira.

Tributirina e n-carbamilglutamato para fêmeas suínas em gestação e lactação / Thais
Oliveira Silva. - 2024.
121 p. : il.

Orientador: Márvio Abreu

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Lavras, 2024.
Bibliografia.

1. Nutrição funcional de suínos. 2. Matrizes suínas hiperprolíficas. 3. Tributirina e
n-carbamilglutamato. 4. Suplementação. 5. Revisão sistemática. I. Abreu, Márvio.
II. Universidade Federal de Lavras. III. Título.

THAIS OLIVEIRA SILVA

**TRIBUTIRINA E N-CARBAMILGLUTAMATO PARA FÊMEAS SUÍNAS EM
GESTAÇÃO E LACTAÇÃO**

**TRIBUTYRIN AND N-CARBAMYLGLUTAMATE FOR PREGNANT AND
LACTATING SOWS**

Tese apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, área de Produção e Nutrição de Não-Ruminantes, para a obtenção do título de Doutor.

APROVADA em 30 de setembro de 2024.

Dr. Marvio Lobão Teixeira de Abreu	UFLA
Dr. Fábio Loures Cruz	UFLA
Dr. Roberto Maciel de Oliveira	UFLA
Dr. Flávio Vieira Martins de Almeida	UFLA
Dr. Leonardo da Silva Fonseca	UFVJM

Prof. Dr. Marvio Lobão Teixeira de Abreu
Orientador

**LAVRAS - MG
2026**

*A Deus por ter me mostrado que existe o
tempo certo para todas as coisas!*

AGRADECIMENTOS

À Deus por me amparar em todos os momentos, por me guiar e me dar forças.

À Universidade Federal de Lavras, pela oportunidade de ter aprendido com excelentes professores e por ter permitido vivenciar momentos únicos.

À Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de doutorado.

Ao meu orientador Dr. Márvio Abreu, pelos ensinamentos, dedicação e por ser um exemplo de profissional.

Aos professores da UFLA, pela dedicação e ensinamentos.

Aos amigos de Pós-Graduação, pela contribuição neste trabalho, pelo incentivo, apoio e amizade de sempre.

Ao Dr. Fábio, por todo apoio, paciência e contribuição.

Aos amigos do Grupo de Pesquisa em Nutrição Funcional de Suínos (NUFSUI), Alice, Joana, João Vitor, Gabryele, Paola, Ana Luisa, Jefferson, Pedro e Fábio pela contribuição com o experimento realizado.

Aos doutores componentes da banca: Dr. Marvio Lobão Teixeira de Abreu, Dr. Fábio Loures Cruz, Dr. Roberto Maciel de Oliveira, Dr. Leonardo da Silva Fonseca, Dr. Flávio Vieira Martins de Almeida e aos suplentes Dr. Rennan Herculano Rufino Moreira e Dr. Alysson Saraiva de Oliveira pela atenção, disponibilidade, apoio e contribuição para o trabalho e para o meu aprendizado.

Aos meus pais, Cirineu e Nailda, pelo amor e apoio em todas as minhas decisões.

Ao meu irmão, Carlos Eduardo, pelo amor e companheirismo.

Aos meus filhos, João Paulo e Isabella por serem luz na minha vida e me permitirem desfrutar desse amor incondicional.

A minha sobrinha, Heloísa, por trazer tanta alegria.

A minha cunhada, Emilayne, pela amizade, incentivo e calma.

Ao meu namorado, Sidney, pelo amor e companheirismo.

Aos meus sogros, José Antônio e Ana Maria por toda a força e fé que transmitem.

Aos amigos, Melissa, Carol, Gizele, Aline, Joana, Pedro e Gabriel, por todo auxílio, contribuições e amizade.

As amigas, Isabela, Thamires e Patrícia por serem tão especiais, mesmo distantes.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a concretização deste trabalho.

RESUMO GERAL

As fêmeas suínas modernas são altamente produtivas, entretanto isso pode impactar no desempenho produtivo e reprodutivo dessas fêmeas e por consequência no desempenho dos leitões. Para mitigar os efeitos negativos da hiperprolificidade, estratégias nutricionais têm sido estudadas. Dentre essas, destaca-se a suplementação de n-carbamilglutamato (NCG) e tributirina para matrizes gestantes e lactantes, que são compostos que apresentam potencial para melhorar os índices produtivos na suinocultura. Entretanto, há poucos estudos na literatura que relatam os efeitos desses compostos sobre a saúde e o desempenho de matrizes e a sua influência no desempenho da leitegada. Nesse contexto, objetivou-se avaliar os efeitos da suplementação de NCG e de tributirina na dieta de matrizes gestantes e lactantes sobre o desempenho e sobre parâmetros relacionados ao metabolismo e à fisiologia. O estudo 1 teve como objetivo realizar uma revisão sistemática abordando os principais aspectos relacionados à suplementação de NCG para fêmeas suínas em gestação e/ou lactação, sendo que sete artigos foram selecionados para compor o estudo. Foi observado o aumento da expressão de genes importantes para o desempenho reprodutivo de fêmeas suínas suplementadas com NCG. Esse composto também foi capaz de modular parâmetros bioquímicos sanguíneos fundamentais para o bom desempenho dos animais, além de trazer resultados positivos para o desempenho reprodutivo e produtivo de fêmeas e leitões. A suplementação de NCG é capaz de influenciar positivamente em respostas metabólicas e fisiológicas importantes para as fêmeas suínas hiperprolíficas e suas leitegadas. O segundo estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de NCG e de tributirina para matrizes nas fases de gestação e lactação sobre os parâmetros bioquímicos sanguíneos e o desempenho de matrizes e de suas leitegadas. O delineamento utilizado foi inteiramente casualizado, com quatro tratamentos: Controle - dieta basal (n=40); Tributirina - dieta basal + 0,1% de tributirina (n=39); NCG - dieta basal + 0,1% de NCG (n=41); Tributirina + NCG - dieta basal + 0,1% de tributirina + 0,1 % de NCG (n=39). Cada fêmea suína foi considerada como uma repetição. O fornecimento das dietas experimentais se iniciou aos 80 dias de gestação e foi fornecida até o final do período lactacional (25 dias). As dietas fornecidas para as fêmeas influenciaram nos parâmetros bioquímicos sanguíneos avaliados. Dietas contendo NCG ou NCG e tributirina contribuíram para o aumento da espessura de toucinho das fêmeas aos 110 dias de gestação. As matrizes que receberam a suplementação de NCG ou a associação de NCG e tributirina durante o terço final de gestação apresentaram leitões mais pesados ao nascimento. Com relação ao desempenho de leitões na maternidade, houve efeito das dietas experimentais para o peso dos leitões ao desmame, ganho de peso total e ganho de

peso diário dos leitões. As rações com NCG e tributirina, associados ou não, proporcionaram maior peso dos leitões ao desmame e também aumento na glicose sanguínea. Dessa maneira, o NCG e a tributirina trazem inúmeros benefícios para a cadeia produtiva de suínos, tornando uma estratégia fundamental para amenizar as consequências da hiperprolificidade.

Palavras-chave: hiperprolificidade; matrizes suínas; nutrição funcional; suplementação.

GENERAL ABSTRACT

Modern sow females are highly productive; however, this can impact their productive and reproductive performance, and consequently, the performance of their piglets. To mitigate the negative effects of hyperprolificacy, nutritional strategies have been studied. Among these, the supplementation of N-carbamylglutamate (NCG) and tributyrin for gestating and lactating sows stands out as compounds that have the potential to improve production indexes in swine production. However, there are few studies in the literature that report the effects of these compounds on the health and performance of sows and their influence on litter performance. In this context, the objective was to evaluate the effects of NCG and tributyrin supplementation in the diets of gestating and lactating sows on performance and parameters related to metabolism and physiology. Study 1 aimed to conduct a systematic review addressing the main aspects related to NCG supplementation for sow females in gestation and/or lactation, with seven articles selected to compose the study. An increase in the expression of genes important for reproductive performance was observed in sows supplemented with NCG. This compound was also able to modulate fundamental blood biochemical parameters for good animal performance, in addition to bringing positive results for the reproductive and productive performance of sows and piglets. NCG supplementation can positively influence important metabolic and physiological responses for hyperprolific sows and their litters. The second study aimed to evaluate the effects of NCG and tributyrin supplementation for sows during gestation and lactation on blood biochemical parameters and the performance of sows and their litters. The design used was completely randomized, with four treatments: Control - basal diet (N=40); Tributyrin - basal diet + 0.1% tributyrin (N=39); NCG - basal diet + 0.1% NCG (N=41); Tributyrin + NCG - basal diet + 0.1% tributyrin + 0.1% NCG (N=39). Each sow was considered a replicate. The provision of experimental diets began at 80 days of gestation and continued until the end of the lactation period (25 days). The diets provided to the sows influenced the evaluated blood biochemical parameters. Diets containing NCG or both NCG and tributyrin contributed to an increase in backfat thickness in sows at 110 days of gestation. Sows that received NCG supplementation or the combination of NCG and tributyrin during the final third of gestation had heavier piglets at birth. Regarding piglet performance in farrowing, there was an effect of experimental diets on piglet weight at weaning, total weight gain, and daily weight gain of piglets. Diets with NCG and tributyrin, whether combined or not, resulted in greater weight for piglets at weaning and also an increase in blood glucose levels. Thus, both NCG and

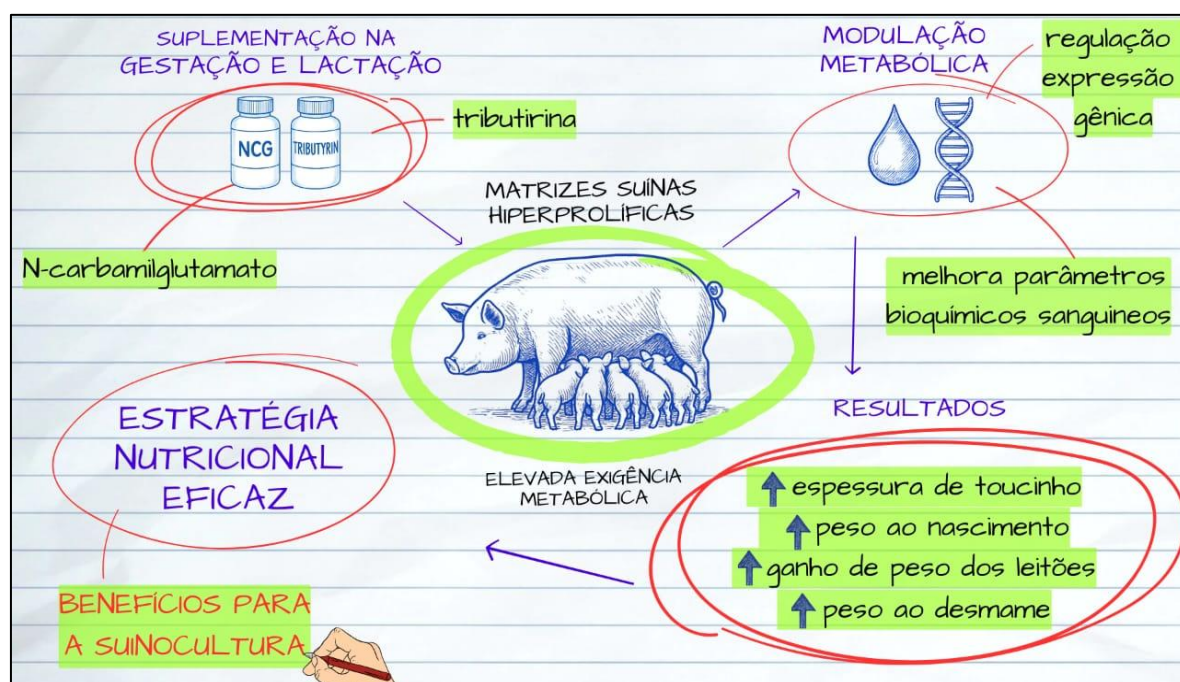
tributylin bring numerous benefits to the swine production chain, making them fundamental strategies to alleviate the consequences of hyperprolificacy.

Keywords: breeding sows; functional nutrition; hyperprolificacy; supplementation.

RESUMO INTERPRETATIVO E RESUMO GRÁFICO

Elaborado por **Thais Oliveira Silva** e orientado por **Márvio Lobão Teixeira de Abreu**

A elevada hiperprolificidade das matrizes suínas modernas aumenta as exigências metabólicas e fisiológicas desses animais, podendo comprometer o desempenho reprodutivo das fêmeas e, por consequência, o desempenho das leitegadas. Nesse contexto, a suplementação com N-carbamilglutamato (NCG) e tributirina tem sido proposta como estratégia nutricional para minimizar esses efeitos. A revisão sistemática demonstrou que o NCG modula processos metabólicos e fisiológicos relevantes, incluindo a regulação da expressão gênica associada ao desempenho reprodutivo, além de promover melhorias em parâmetros bioquímicos sanguíneos e nos índices produtivos de matrizes suínas e leitões. No estudo experimental, a suplementação com NCG, isoladamente ou associada à tributirina, influenciou positivamente o metabolismo das matrizes suínas, evidenciado pelo aumento da espessura de toucinho e alterações nos perfis bioquímicos sanguíneos. Adicionalmente, observou-se melhora no desempenho das leitegadas, com maior peso ao nascimento, maior ganho de peso e maior peso ao desmame. De forma integrada, os resultados indicam que o NCG e a tributirina exercem efeitos complementares sobre o metabolismo materno e o crescimento dos leitões, configurando uma estratégia nutricional eficaz para otimizar o desempenho produtivo de matrizes hiperprolíficas e de suas leitegadas.



Efeitos da suplementação de NCG e tributirina sobre o metabolismo materno e o desempenho de matrizes suínas hiperprolíficas e suas leitegadas.

Tese de Doutorado em Zootecnia na UFPA, defendida em 30/09/2024.

INDICADORES DE IMPACTO

A presente pesquisa teve como objetivo avaliar os impactos da suplementação com tributirina e N-carbamilglutamato (NCG) na nutrição de fêmeas suínas durante a gestação e a lactação, considerando os desafios produtivos associados à hiperprolificidade na suinocultura moderna. O estudo foi desenvolvido por meio de revisão sistemática da literatura e de pesquisa de campo realizada em uma granja comercial de suínos, localizada na Fazenda São Paulo, no município de Oliveira, Minas Gerais, caracterizando-se como uma ação de natureza acadêmica e extensionista. Os impactos tecnológicos e produtivos incluem a geração de conhecimento aplicado sobre nutrição funcional de matrizes suínas, com potencial para melhoria do desempenho reprodutivo, da saúde animal e da eficiência produtiva, contribuindo para a redução de perdas zootécnicas e para o uso mais racional de aditivos nutricionais. Do ponto de vista econômico, os resultados apresentam impacto potencial ao subsidiar estratégias nutricionais capazes de aumentar a produtividade e a sustentabilidade da produção, refletindo positivamente nos custos operacionais das granjas. Os impactos sociais e educacionais foram concretos e diretos, uma vez que o estudo envolveu a participação de aproximadamente quatro estudantes de doutorado, cinco estudantes de graduação e um pesquisador de pós-doutorado, além de colaboradores da granja, promovendo a integração entre universidade, setor produtivo e sociedade. A atuação em ambiente real de produção favoreceu a formação técnica e científica dos estudantes e levou o conhecimento científico à rotina dos trabalhadores da granja, fortalecendo a valorização da ciência na produção animal. Os impactos ambientais e de saúde animal são potenciais, ao estimular práticas nutricionais mais eficientes e sustentáveis. O trabalho se insere nas áreas temáticas de educação, saúde, tecnologia e produção, trabalho, meio ambiente e comunicação, conforme a Política Nacional de Extensão, e apresenta alinhamento com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da Agenda 2030 da ONU, especialmente os ODS 2 (Fome Zero e Agricultura Sustentável), 4 (Educação de Qualidade), 9 (Indústria, Inovação e Infraestrutura) e 12 (Consumo e Produção Responsáveis).

IMPACT INDICATORS

The present research aimed to evaluate the impacts of supplementation with tributyrin and N-carbamylglutamate (NCG) on the nutrition of gestating and lactating sows, considering the productive challenges associated with hyperprolificacy in modern swine production. The study was developed through a systematic literature review and a field study conducted at a commercial swine farm located at Fazenda São Paulo, in the municipality of Oliveira, Minas Gerais, Brazil, characterizing an initiative of both academic and extension nature. The technological and productive impacts include the generation of applied knowledge on the functional nutrition of sows, with potential to improve reproductive performance, animal health, and production efficiency, thereby contributing to the reduction of zootechnical losses and to a more rational use of nutritional additives. From an economic perspective, the results present potential impacts by supporting nutritional strategies capable of increasing productivity and sustainability in swine production systems, with positive effects on operational costs at the farm level. The social and educational impacts were concrete and direct, as the study involved the participation of approximately four doctoral students, five undergraduate students, and one postdoctoral researcher, in addition to farm employees, promoting integration between the university, the productive sector, and society. The activities carried out in a real production environment enhanced the technical and scientific training of students and incorporated scientific knowledge into the daily routine of farm workers, reinforcing the relevance of science in animal production. The environmental and animal health impacts are potential, as the study encourages more efficient and sustainable nutritional practices. The research is framed within the thematic areas of education, health, technology and production, work, environment, and communication, according to the National Extension Policy, and is aligned with the United Nations 2030 Agenda Sustainable Development Goals, particularly SDGs 2 (Zero Hunger and Sustainable Agriculture), 4 (Quality Education), 9 (Industry, Innovation and Infrastructure), and 12 (Responsible Consumption and Production).

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

PRIMEIRA PARTE

Figura 1 - Estruturas químicas do NAG (A) e do NCG (B).....	25
Figura 2 - Representação esquemática do ciclo da ureia e vias relacionadas.....	26
Figura 3 - Estrutura química da tributirina.	34
Figura 4 - Representação esquemática da estrutura da tributirina sofrendo ação da lipase pancreática (representada pelas tesouras).....	36
Figura 5 - Resumo do mecanismo molecular da tributirina no lúmen intestinal, captação do butirato e suas principais vias metabólicas nos enterócitos.....	36

SEGUNDA PARTE

ARTIGO 1

Figura 1 - Fluxograma: Pesquisa de artigos.....	59
---	----

ARTIGO 2

Figura 1 – Esquema da distribuição dos tratamentos no galpão de gestação, de acordo com os silos de ração.....	109
Figura 2 - Imagem representativa do escore de condição corporal de fêmeas suínas, classificadas em: 1) magra; 2) ideal; 3) gorda.....	110
Figura 3 – Peso ao nascimento, em Kg, dos leitões em função do tratamento dietético das matrizes.....	111
Figura 4 – Estratificação do peso ao nascimento dos leitões em função do tratamento dietético das matrizes.....	112
Figura 5 - Glicose sanguínea de leitões ao nascimento em função das dietas.....	113

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1 - Resumo dos estudos selecionados	78
Tabela 2 - Escore de pontuação dos artigos selecionados de acordo com os critérios de avaliação.....	83
Tabela 3 - Resultados dos estudos que avaliaram o efeito da suplementação de NCG na dieta de matrizes suínas durante a gestação e/ou lactação sobre os níveis de expressão gênica....	84
Tabela 4 - Resultados dos estudos que avaliaram o efeito da suplementação de NCG na dieta de matrizes suínas durante a gestação e/ou lactação sobre parâmetros sanguíneos hormonais.	85
Tabela 5 - Resultados dos estudos que avaliaram o efeito da suplementação de NCG na dieta de matrizes suínas durante a gestação e/ou lactação sobre parâmetros sanguíneos.....	86
Tabela 6 - Resultados dos estudos que avaliaram o efeito da suplementação de NCG na dieta de matrizes suínas durante a gestação e/ou lactação sobre o desempenho reprodutivo.....	87
Tabela 7 - Resultados dos estudos que avaliaram o efeito da suplementação de NCG na dieta de matrizes suínas durante a gestação e/ou lactação sobre o desempenho.....	88

ARTIGO 2

Tabela 1 - Composição em ingredientes e nutricional das dietas fornecidas às matrizes durante a gestação (80 aos 91 dias).....	114
Tabela 2 - Composição em ingredientes e nutricional das dietas fornecidas às matrizes durante a transição (92 aos 110 dias de gestação).....	115
Tabela 3 - Composição em ingredientes e nutricional das dietas fornecidas às matrizes durante a lactação (110 aos 25 dias).....	116
Tabela 4 - Parâmetros bioquímicos sanguíneos de matrizes suínas durante a gestação em função das dietas aos 110 de gestação.....	117
Tabela 5 - Desempenho de matrizes suínas no período de 77 a 110 dias de gestação em função das dietas experimentais.....	118
Tabela 6 – Desempenho de matrizes suínas ao parto em função das dietas experimentais.	119
Tabela 7 - Desempenho de matrizes e leitões na lactação em função do tratamento dietético das matrizes	120

LISTA DE SIGLAS

AA	Aminoácidos
AGCC	Ácidos Graxos de Cadeia Curta
AMPc	Adenosina 3,5-monofosfato Cíclico
ANG-2	Angiopoietina-2
CEUA	Comitê de Ética no Uso de Animais
CIUR	Crescimento Intrauterino Retardado
CPSI	Carbamoil Fosfato Sintetase I
DIC	Delineamento Inteiramente Casualizado
eNOS	Óxido Nítrico Sintetase
FGFR2	Fator de crescimento de fibroblastos 2
GH	Hormônio do crescimento
IgG	Imunoglobulina G
iNOS	Óxido Nítrico Indutível
NAG	N-acetilglutamato
NAGS	N-acetilglutamato Sintase
NCG	N-carbamilglutamato
NF-kB	Fator de Transcrição Kappa B
nNOS	Óxido Nítrico Neuronal
ON	Óxido Nítrico
PGR	Receptor de Progesterona
PGRMC1	Progesterona Endometrial do Componente de Membrana – 1
PLGF1	Fator de Crescimento Placentário 1
RBP4	Proteína Ligante de Retinol 4
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SERBP1	Proteína de Ligação ao mRNA da Serpina
VEGFA	Crescimento Endotelial Vascular A

SUMÁRIO

	RESUMO INTERPRETATIVO E RESUMO GRÁFICO	10
	PRIMEIRA PARTE	16
1	INTRODUÇÃO	16
2	REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1	Os desafios na nutrição de matrizes suínas hiperprolíficas	18
2.1.1	A importância da nutrição nas fases reprodutivas das fêmeas suínas.....	18
2.2	A arginina como estratégia para amenizar os desafios da hiperprolificidade	22
2.3	N-carbamilglutamato: propriedades, funções e impactos na nutrição de fêmeas suínas hiperprolíficas.....	24
2.3.1	Efeitos da suplementação de NCG sobre a expressão gênica	27
2.3.2	Influência da utilização de NCG nos parâmetros bioquímicos sanguíneos	29
2.3.3	Impactos da utilização do NCG na composição do leite	30
2.3.4	Benefícios da suplementação de NCG no desempenho de fêmeas e leitões	32
2.4	Ácido butírico e tributirina: propriedades, funções e influência na nutrição de fêmeas suínas hiperprolíficas.....	33
2.4.1	Efeitos da utilização do butirato na nutrição	34
2.4.2	Utilização de tributirina na nutrição de suínos.....	36
	REFERÊNCIAS.....	43
	SEGUNDA PARTE - ARTIGOS	55
	ARTIGO 1 - SUPLEMENTAÇÃO DE N-CARBAMILGLUTAMATO PARA FÊMEAS SUÍNAS GESTANTES E LACTANTES ALTERA A FISIOLOGIA E MELHORA O DESEMPENHO DE FÊMEAS E LEITÕES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	55
	ARTIGO 2 - A SUPLEMENTAÇÃO DE N-CARBAMILGLUTAMATO E TRIBUTIRINA PARA FÊMEAS SUÍNAS GESTANTES E LACTANTES MELHORA AS RESERVAS ENERGÉTICAS DE FÊMEAS SUÍNAS E O GANHO DE PESO DE LEITÕES	89
	TERCEIRA PARTE.....	121
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	121

PRIMEIRA PARTE

1 INTRODUÇÃO

A seleção genética contribuiu para a melhoria do desempenho das fêmeas suínas atuais, elevando a quantidade de leitões nascidos e desmamados anualmente. Dessa forma as matrizes atuais, chamadas de hiperprolíficas, desempenham uma função crucial na suinocultura por gerarem grande número de leitões. No entanto, essa elevada produtividade pode levar à produção de leitões com menores possibilidades de desempenho, principalmente devido à superlotação intrauterina, o que influencia diretamente no peso dos leitões ao nascer, afeta a vitalidade dos animais, a absorção dos nutrientes do colostro, a taxa de sobrevivência dos leitões e existe a probabilidade de que um número maior de leitões desenvolva crescimento intrauterino retardado (CIUR). Esses animais requerem cuidados e atenção adicionais, além de poder apresentar um desempenho comprometido, o que se configura como um dos desafios enfrentados pela suinocultura atual.

Na fase de gestação, as fêmeas suínas necessitam de um adequado aporte nutricional, principalmente porque isso irá influenciar o desenvolvimento dos fetos, esse aporte nutricional poderá trazer grandes influências para a próxima fase. Na fase de lactação, o aumento da carga metabólica das fêmeas suínas pode resultar na perda de peso elevada das mesmas, podendo influenciar na produção e qualidade de leite dessas fêmeas, impactando tanto o desempenho reprodutivo subsequente, quanto o desenvolvimento dos leitões.

As fêmeas suínas hiperprolíficas são mais exigentes nutricionalmente e são menos resistentes aos desafios alimentares. O apetite e a capacidade de ingestão de alimentos dessas fêmeas, frequentemente não satisfazem suas necessidades nutricionais, o que exige a formulação de dietas cada vez mais complexas e mais nutritivas. Em vista disso, a nutrição materna, tanto durante a gestação quanto na lactação pode refletir em todas as fases da suinocultura. Neste cenário, a utilização de nutrientes funcionais como estratégia nutricional para mitigar os efeitos negativos da hiperprolificidade tem se tornado cada vez mais comuns na suinocultura atual. Dentre esses, destaca-se a arginina, que desempenha papel fundamental na regulação do metabolismo do nitrogênio, sendo fundamental para a produção de proteínas, a eficiência na utilização dos nutrientes, a saúde e o bem-estar dos animais, principalmente durante períodos de alta demanda metabólica, como a gestação e a lactação. Além disso, a arginina tem sido associada a uma melhor saúde vascular, o que pode resultar em melhor suprimento de nutrientes para os fetos e leitões em desenvolvimento. No entanto, a arginina

apresenta algumas limitações, como a sua meia-vida biológica curta e também por possuir um custo elevado, o que fundamenta o uso de alternativas mais viáveis, com os seus precursores. Dentre esses, destaca-se o N-carbamilglutamato (NCG) que é um composto sintético que atua como ativador da enzima N-acetilglutamato sintase (NAGS), uma peça-chave no ciclo da ureia, responsável pela desintoxicação da amônia e reciclagem do nitrogênio. O NCG pode gerar respostas fisiológicas consideráveis que por consequência, assim como a arginina, podem influenciar no desempenho de matrizes e leitões. Entretanto, os efeitos desse precursor da arginina sobre o metabolismo das fêmeas, o desenvolvimento da glândula mamária e o desempenho de matrizes e leitões ainda não estão completamente esclarecidos, principalmente pelo fato de que a sua utilização para matrizes gestantes e lactantes ser bastante recente.

Existe outro nutriente funcional que pode ser usado como estratégia nutricional capaz de minimizar os efeitos negativos da hiperprolificidade, a tributirina, que se destaca por ser um triacilglicerol que pode contribuir em diversos aspectos cruciais da cadeia produtiva de suínos. Esse composto possui grande relevância na nutrição animal, especialmente pelo fato de ser fonte de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o ácido butírico. Além disso, a tributirina se destaca pela sua eficiência metabólica, que pode proporcionar benefícios nutricionais importantes, como a melhoria da microbiota intestinal, melhoria do sistema imunológico e também do desempenho dos suínos. Entretanto, não existem muitas pesquisas sobre a utilização desse composto para as matrizes suínas gestantes e/ou lactantes, o que enfatiza a importância deste estudo.

Pesquisadores acreditam que a utilização simultânea desses dois compostos, o NCG e a tributirina, na dieta de matrizes gestantes e lactantes, possa trazer benefícios nutricionais para as fêmeas suínas e seus leitões. Objetiva-se com este referencial teórico abordar aspectos metabólicos, fisiológicos e produtivos, sobre o NCG e a tributirina e como esses compostos podem contribuir para o desenvolvimento de estratégias nutricionais cada vez mais eficientes na suinocultura, especialmente para matrizes durante as fases de gestação e lactação.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Os desafios na nutrição de matrizes suínas hiperprolíficas

Atualmente, uns dos segmentos mais promissores da produção animal é a suinocultura, que alcançou níveis satisfatórios de produtividade nas últimas décadas, graças às melhorias obtidas nas áreas de nutrição, sanidade, infraestrutura, equipamentos, manejo e também aos avanços no melhoramento genético (Antunes; Soares, 2020).

Visando maior produtividade das matrizes suínas, os avanços genéticos, como a seleção baseada em parâmetros de desempenho, foram cruciais para o avanço da suinocultura, tornando a produção de suínos ainda mais eficiente. As fêmeas suínas modernas geralmente desmamam 33-35 leitões por ano e os rebanhos com a maior produtividade podem chegar a desmamar mais de 40 leitões fêmea/ano (Theil, 2023). Como resultado dessa melhoria, é possível notar o surgimento de alguns desafios relacionados à hiperprolificidade. Dessa forma, o nascimento de grandes leitegadas prolongam o tempo de parto e reduzem o peso dos leitões ao nascer, o que afeta a vitalidade dos animais, a absorção dos nutrientes do colostro e a taxa de sobrevivência dos leitões. A competição por espaço na glândula mamária pode levar a menor ingestão de colostro pelos leitões, e com a variação de peso ao nascimento, torna-se ainda pior, por gerar uma competição entre leitões de tamanhos distintos (Declerck *et al.*, 2017; Hasan *et al.*, 2019). A probabilidade de que um número maior de leitões desenvolva crescimento intrauterino retardado (CIUR) também aumenta progressivamente, conforme essas matrizes aumentam a quantidade de leitões nascidos (Hansen *et al.*, 2018). Esse problema ocorre durante o desenvolvimento fetal em 20% a 32% dos fetos nas fêmeas atuais, sendo que os leitões com baixo peso ou CIUR, têm maior risco de mortalidade durante a lactação (Baxter; Edwards, 2018; Hansen *et al.*, 2018) e para lidar com essas circunstâncias, as intervenções no manejo dos leitões devem ser cada vez mais específicas e eficazes. Além disso, pode ocorrer o aumento da probabilidade da fêmea ser retirada antecipadamente do plantel, devido a problemas reprodutivos (Baxter; Schmitt; Pedersen, 2020). Em vista disso, garantir uma nutrição adequada para fêmeas reprodutoras é fundamental para a obtenção de bons índices produtivos.

2.1.1 A importância da nutrição nas fases reprodutivas das fêmeas suínas

É de fundamental importância que as fêmeas suínas sejam mantidas em estado nutricional adequado a fim de que obtenham nutrientes necessários para assegurar a

sobrevivência dos embriões, alcançar maior número de leitões vivos ao parto, produzir maior quantidade de leite durante a lactação e, conseqüentemente, desmamar leitões mais pesados (Flores *et al.*, 2007). A nutrição de fêmeas suínas representa em média, apenas 15 a 17% do custo total com alimentação dentro de uma suinocultura, mas mesmo assim é de extrema importância, pois ter um correto alinhamento entre as estratégias nutricionais adequadas e o estágio fisiológico da matriz pode impactar nos resultados obtidos em todas as fases do ciclo produtivo (Solà-Oriol; Gasa, 2017).

Segundo Theil (2023), os desafios nutricionais das fêmeas suínas se iniciam desde a pré-puberdade, onde a nutrição das fêmeas, ainda em crescimento, deve visar o aumento da retenção de gordura em detrimento da retenção de proteína, para evitar excesso de massa muscular e gordura corporal insuficiente (Theil, 2023). Para fêmeas suínas em reprodução, a nutrição é um fator de custo elevado, principalmente devido à alimentação extra necessária para os requisitos de energia de manutenção. Se as marrãs forem inseminadas com 170 kg em seu primeiro cio, em comparação com 140 kg, sua necessidade diária de manutenção de energia é aproximadamente equivalente a 0,2 kg a mais de ração necessária a cada dia ao longo de sua vida, o que compromete sua eficiência alimentar (Theil, 2023). Adiar a reprodução dessas marrãs para uma idade/peso maior também tem outras consequências, porque o tamanho da leitegada é claramente favorecido pela reprodução de marrãs que possuem peso maior (0,4 leitões nascidos totais extras, para cada 10 kg extras) (Bruun *et al.*, 2022). Com marrãs modernas de genótipo magro, o foco deve ser, portanto, garantir a espessura de toucinho e o peso suficiente, com a idade adequada, para maximizar a produção reprodutiva vitalícia da marrã (Theil, 2023).

Nesse sentido, no que diz respeito às exigências nutricionais de uma fêmea suína gestante, a nutrição pode ser dividida em três componentes, de acordo com suas necessidades funcionais: manutenção, ganho materno e reprodução (crescimento embrionário fetal e estruturas relacionadas). A participação de cada componente nas exigências nutricionais, depende das fases e dos fenômenos metabólicos dinâmicos que acontecem durante o período de gestação, além das diferenças no padrão de crescimento entre as fêmeas suínas, segundo a ordem de parto (NRC, 2012). O material genético do animal também deve ser considerado, visto que há diferenças entre as linhagens genéticas. Para a formulação de dietas para fêmeas é imprescindível conhecer as diferentes etapas gestacionais que ocorrem. Substancialmente, a gestação de fêmeas suínas é dividida em três fases: inicial, que compreende o período em que ocorre a fixação embrionária; intermediária, na qual acontecem eventos como o desenvolvimento placentário, miogênese fetal e recuperação de reservas corporais; e final,

período no qual acontece o maior desenvolvimento fetal e, ao mesmo tempo, o desenvolvimento de estruturas relacionadas com a glândula mamária (Abreu *et al.*, 2014). Durante o primeiro e o segundo terço de gestação, as fêmeas gestantes apresentam características fisiológicas semelhantes às de suínos em crescimento ou terminação, pois a maior parte dos nutrientes é utilizada para a manutenção e o crescimento da própria fêmea, enquanto apenas quantidades limitadas são direcionadas para funções reprodutivas (Sola-Oriol; Gasa, 2017). Essa dinâmica muda gradualmente à medida que a gestação avança. No último terço da gestação, as fêmeas suínas começam a destinar quantidade significativa de energia e aminoácidos (AA) para o desenvolvimento fetal, o crescimento da placenta, os fluidos e membranas conceptuais e para o desenvolvimento da glândula mamária (NRC, 2012; Noblet *et al.*, 1990). Com a aproximação do parto, o desenvolvimento mamário se torna crucial para o evento do parto e a fêmea inicia a produção de proteínas presentes no colostro (Feyera; Theil, 2017).

O período de transição entre a gestação e lactação, mais especificamente os 10 últimos dias de gestação e os 10 primeiros de lactação, engloba uma fase com muitos processos fisiológicos relacionados ao desempenho reprodutivo, como o parto e a produção de colostro. Nessa fase é possível observar mudanças abruptas nas exigências de energia, proteína bruta e aminoácidos (Theil, 2015). As matrizes entram em catabolismo durante esse período, devido principalmente ao desequilíbrio entre a ingestão e a utilização de nutrientes por conta do rápido crescimento fetal, desenvolvimento mamário, processo de parição, produção de colostro e início da produção abundante de leite após o parto. Assim, essas fêmeas passam por profundas mudanças metabólicas (Feyera; Theil, 2017).

Segundo Theil *et al.* (2015), cerca de 1/3 do crescimento fetal acontece aos 10 dias que antecedem o parto, o que acarreta em uma maior demanda de proteína e aminoácidos na dieta da fêmea suína. As demandas proteicas desse período são representadas principalmente pelo desenvolvimento fetal (22,7%), desenvolvimento da glândula mamária (16,8%) e produção de colostro (16,1%). Estes valores foram atribuídos por Feyera e Theil (2017), que relatam aumento de 149% por dia na exigência de lisina no 115º dia gestacional em comparação ao 104º. A mudança da dieta de gestação para a dieta de transição geralmente ocorre no momento em que as fêmeas são transferidas para a maternidade, variando consideravelmente conforme o fluxo de cada granja (Theil, 2015). Um ponto interessante a ser destacado é que quanto mais tardia a movimentação da fêmea e a introdução da nova dieta forem feitos, maior a chance do aparecimento da síndrome da disgalaxia pós-parto (Papadopoulos *et al.*, 2010).

O parto é uma das fases mais desafiadoras do ciclo reprodutivo das fêmeas suínas e definitivamente determina o destino da leitegada. Leitões que nascem com intervalos ou

duração prolongados do parto apresentam maior risco de nascerem mortos ou menos vigorosos (Feyera *et al.*, 2018), o que reduz suas chances de sobrevivência logo após o nascimento. Segundo Holm *et al.* (2004) e Peltoniemi *et al.* (2014), existe correlação positiva entre a duração do parto e a taxa de sobrevivência dos leitões. O parto requer muita energia e se as fêmeas tiverem um *status* energético insuficiente durante o parto, poderão prolongar esse processo (Feyera *et al.*, 2018). Um parto mais prolongado, com contrações uterinas menos intensas, pode prejudicar a sobrevivência dos leitões, devido principalmente à maior taxa de ruptura umbilical, além de ocorrer a presença de mecônio no corpo do leitão (Olmos-Hernandez *et al.*, 2008). Como resultado, o parto mais rápido e sem complicações, que pode ser alcançado por meio de contrações uterinas de alta intensidade, é essencial para maximizar a sobrevivência dos fetos. Em vista disso, a nutrição da fêmea suína durante o período de transição também é extremamente importante para esse processo, principalmente por promover um bom aporte de nutrientes, disponibilizando energia, proteínas, vitaminas, minerais e água, para que a fêmea esteja hidratada e bem nutrida no momento do parto.

A primeira secreção produzida pelas glândulas mamárias, o colostro, desempenha uma função essencial para garantir a sobrevivência dos leitões. Devido à seleção contínua para maiores leitegadas, a produção de quantidades adequadas de colostro é atualmente um grande desafio. Acreditava-se que o colostro era produzido antes do início do parto (Csapó *et al.*, 1996; Hartmann *et al.*, 1997), atualmente, sabe-se que a maior parte da gordura colostrar e da lactose é produzida após o nascimento do primeiro leitão (Feyera *et al.*, 2019).

É preocupante que a ingestão média de colostro de um leitão individual diminua com o tempo. Isso ocorre porque a ingestão de colostro diminui rapidamente e chega a aproximadamente 250 g, que é considerada a ingestão mínima necessária para garantir a sobrevivência e um bom crescimento dos leitões recém-nascidos (Quesnel *et al.*, 2012). O número e a eficiência das células epiteliais mamárias funcionais desenvolvidas durante o final da gestação provavelmente determinam a capacidade das glândulas mamárias de produzir colostro (Farmer, 2018; Head *et al.*, 1991; Rezaei *et al.*, 2016), e o desenvolvimento mamário durante este período é extremamente sensível à influência nutricional (Theil, 2023).

No período lactacional, um dos principais objetivos da nutrição é que a dieta seja formulada com o intuito de fornecer nutrientes para a manutenção e para a produção de leite dessas fêmeas (Silva, 2010). Entretanto, devido à elevada necessidade nutricional da fêmea moderna, a demanda energética dificilmente é suprida por meio da alimentação e, consequentemente, as matrizes iniciam o processo de mobilização de reservas corporais. O grau de mobilização corporal determinará as exigências específicas para cada fêmea (Tokach *et al.*, 2019). Segundo

Abreu *et al.* (2014) e Koketsu *et al.* (1996) a perda de 9 a 12% do peso corporal de fêmeas durante o período de lactação é considerada normal, sendo que valores acima desses poderão acarretar em prejuízos para o desempenho da fêmea no próximo ciclo reprodutivo, principalmente em função de falhas reprodutivas, além de comprometer a longevidade da fêmea. Este desafio relacionado ao consumo de ração é ainda mais pronunciado em marrãs (Solà-Oriol; Gasa, 2017) e por conta do consumo de nutrientes ser abaixo do que seria ideal, desenvolver estratégias que minimizem esses problemas se tornam cada vez mais essenciais no contexto da suinocultura atual (Theil, 2015). Segundo Trottier *et al.* (2015), uma estratégia interessante para diminuir a mobilização é o adensamento energético da ração. Além disso, a nutrição funcional também pode auxiliar significativamente na amenização desse problema e de vários outros desafios mencionados nesse texto, como por exemplo, o desempenho reprodutivo e produtivo das fêmeas suínas, por ter a função de auxiliar no metabolismo e na fisiologia do animal (Fonseca, 2022). A nutrição funcional refere-se ao uso de nutrientes ou ingredientes que, além de suprirem as exigências nutricionais básicas, exercem funções fisiológicas específicas, modulando processos metabólicos, imunológicos e intestinais, com o objetivo de melhorar a saúde, o desempenho produtivo e a eficiência dos animais (Wu, 2010).

A compreensão das exigências nutricionais durante os períodos de gestação e lactação também são essenciais, pois esses períodos têm impacto significativo no tamanho e no peso da leitegada ao desmame, bem como na produtividade geral da fêmea suína (Theil, 2023). Sendo assim, é necessário obter cada vez mais informações nutricionais sobre as fêmeas suínas em lactação e gestação, com o intuito de garantir que a nutrição seja adequada para cada fase.

2.2 A arginina como estratégia para amenizar os desafios da hiperprolificidade

Um século após seu primeiro isolamento em mudas de tremoço, em 1988, a L-arginina (ácido 2-amino-5-guanidinovalérico) foi identificada como um precursor fisiológico para a síntese de óxido nítrico (NO) em células animais (Palmer, 1988). O NO é o principal fator de relaxamento derivado do endotélio, um mediador de respostas imunes, um neurotransmissor, considerado um radical livre citotóxico e uma molécula de sinalização amplamente difundida no corpo (Ignarro, 1999). A descoberta da síntese de NO estimulou um enorme interesse na bioquímica, nutrição e farmacologia da arginina (Arg) (Flynn, 2002). Como tal, estudos extensivos foram conduzidos para explorar papéis nutricionais ou terapêuticos da Arg (Wu, 2000). Além do NO, outros produtos do catabolismo da Arg, como ornitina, prolina, poliaminas (putrescina, espermidina e espermina), creatina, agmatina e glutamato, também pode mediar os

efeitos benéficos da arginina (Wu, 1998), estendendo assim seus papéis fisiológicos para muitas funções celulares e orgânicas do corpo (Flynn, 2002).

Nos últimos 30 anos, tem havido um interesse crescente no metabolismo da Arg em suínos e foi possível observar que esse aminoácido é altamente abundante nos tecidos desses animais, sendo muito importante no fluido alantoico, regulador-chave da expressão gênica e muito importante para a sinalização celular e reações antioxidantes. Evidências emergentes sugerem que a suplementação de Arg mantém a saúde intestinal e previne a disfunção intestinal em leitões desmamados, ao mesmo tempo em que melhora o desempenho e sobrevivência, além de promover a sobrevivência embrionária/fetal e auxiliar a produção de leite pelas fêmeas lactantes (Wu, 2018).

Em 2012, o NRC reconheceu que a Arg é um aminoácido condicionalmente essencial para suínos em todas as fases de sua produção. Assim, o NRC (2012) recomendou o conteúdo mínimo de Arg em dietas para suínos em gestação, lactação, desmame, crescimento e terminação. Valores maiores de requisitos dietéticos de Arg foram sugeridos por Wu (2014) com o intuito de maximizar o crescimento pós-natal de leitões, a produção de leite pelas matrizes e a sobrevivência embrionária/fetal em fêmeas gestantes. Esta é uma mudança de paradigma na nutrição de suínos, já que anteriormente a Arg não era considerada necessária nas dietas de fêmeas gestantes ou lactantes. Devido às mudanças dinâmicas nas necessidades nutricionais (incluindo Arg), que dependem de fatores fisiológicos e ambientais, os valores recomendados pelo NRC devem ser considerados apenas como um guia (Wu, 2018).

Os resultados de alguns estudos indicam que a suplementação dietética com Arg para dietas convencionais pode melhorar o crescimento, o desempenho e a saúde das fêmeas modernas durante os períodos de gestação e lactação (Wu *et al.*, 2007). Os aminoácidos da família da arginina (arginina, prolina e glutamina) são substratos essenciais para o desenvolvimento adequado da placenta e dos fetos suínos (Wu *et al.*, 2004). Seu papel inclui regular a angiogênese, o desenvolvimento vascular e, portanto, a vascularização placentária potencial, proporcionando um maior suprimento de nutrientes e oxigênio da fêmea suína para os fetos (Liu *et al.*, 2012). Suplementações de arginina durante a gestação também podem melhorar o desempenho reprodutivo e produtivo das fêmeas suínas (Fonseca, 2022).

A Arg também possui um papel importante na sobrevivência embrionária/fetal, o que pôde ser confirmado por vários estudos: Primeiro, sob condições práticas de produção, houve aumento no peso placentário (+16%), aumento no número de leitões nascidos vivos por leitegada (+1,1) e aumento do peso ao nascer de leitões nascidos vivos por leitegada (+1,7 kg) para fêmeas primíparas e múltíparas que receberam suplementação dietética com 0,83% de Arg

entre os dias 22 e 114 de gestação (Mateo *et al.*, 2018); Segundo, sob condições práticas de produção, a suplementação dietética com 1% de Arg para fêmeas entre os dias 14 e 28 de gestação aumentou o número de leitões nascidos vivos em aproximadamente um leitão por parto (Ramaekers *et al.*, 2006); Terceiro, em comparação com as fêmeas de um grupo controle, a suplementação dietética com 0,4% ou 0,8% de Arg entre os dias 14 e 25 de gestação aumentou o crescimento placentário em 21% a 34% e o número de fetos viáveis por leitegada em aproximadamente dois animais (Li *et al.*, 2023).

Devido ao grande potencial para aumentar a produção de ON e poliaminas (Mateo *et al.*, 2008), a arginina é capaz de estimular a proliferação celular, regulando a lactogênese (Oka; Perry, 1974). As poliaminas também são importantes para a regulação da expressão gênica, tradução de sinais, e síntese de proteínas e DNA (Igarashi; Kashiwagi, 2000). O ON e as poliaminas estimulam o desenvolvimento, a remodelação celular, a angiogênese e a vasodilatação (Wu *et al.*, 2009). Por aumentar o fluxo sanguíneo na glândula mamária, a arginina pode disponibilizar mais nutrientes para a síntese do leite (Kim; Wu, 2009), um fator de extrema importância para a suinocultura atual, onde as fêmeas produzem muitos leitões e precisam aumentar a produção de leite, para atender essa demanda.

Apesar de todos os benefícios mencionados, os quais beneficiam e auxiliam nos desafios causados pela hiperprolificidade a suplementação dietética de arginina pode influenciar na absorção de aminoácidos básicos e/ou estruturalmente relacionados a arginina, como por exemplo, o triptofano, a histidina e a lisina (Li *et al.*, 2023). Adicionalmente a esse problema, a arginina é facilmente degradada pela arginase e tem uma meia-vida mais curta por cerca de 45 minutos, quando comparada ao NCG, influenciando o seu tempo de ação no metabolismo desses animais (Wu *et al.*, 2004; Palencia *et al.*, 2018).

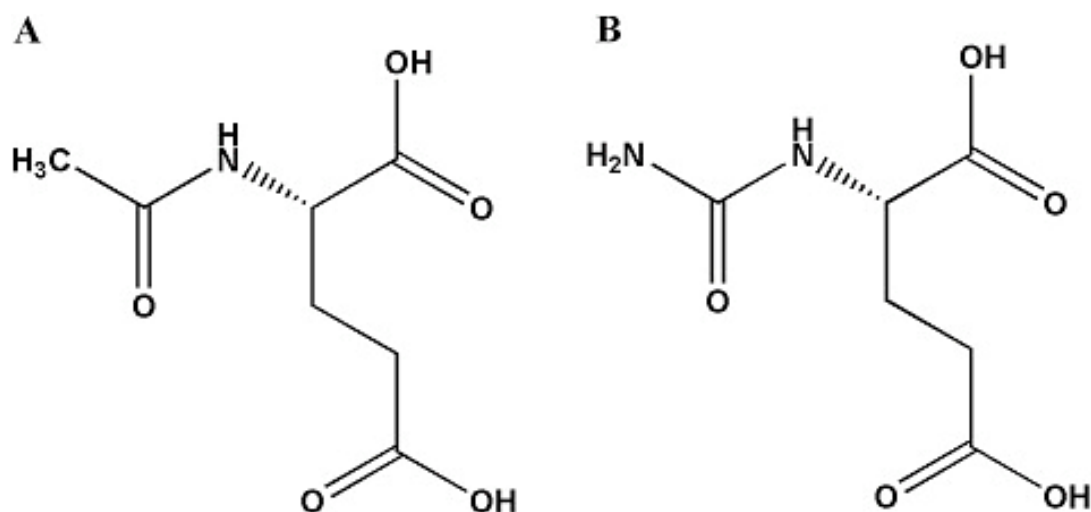
Como um precursor da arginina, existe uma substância não tóxica e que também não possui genotoxicidade, o N-carbamilglutamato (NCG), o substituto funcional mais viável e econômico da arginina, capaz de aumentar a síntese e o metabolismo da arginina endógena (Wu *et al.*, 2004; Wu *et al.*, 2015), tornando-se um substituto de elevado potencial para a produção de suínos. Dessa maneira, um maior conhecimento sobre esse composto é fundamental para estabelecer protocolos de dosagem seguros e eficazes e trazer benefícios para a suinocultura.

2.3 N-carbamilglutamato: propriedades, funções e impactos na nutrição de fêmeas suínas hiperprolíficas

O N-carbamilglutamato (NCG) é um análogo estrutural do N-acetilglutamato (NAG),

um cofator essencial para a atividade da carbamoil fosfato sintetase I (CPSI), enzima limitante da taxa do ciclo da ureia nos mamíferos, importante para a via de síntese da arginina. Essa molécula é um derivado sintético do ácido glutâmico, diferindo do NAG por ter um grupo carbamoil (função amida) no lugar do grupo acetil (Figura 1).

Figura 1 - Estruturas químicas do NAG (A) e do NCG (B).



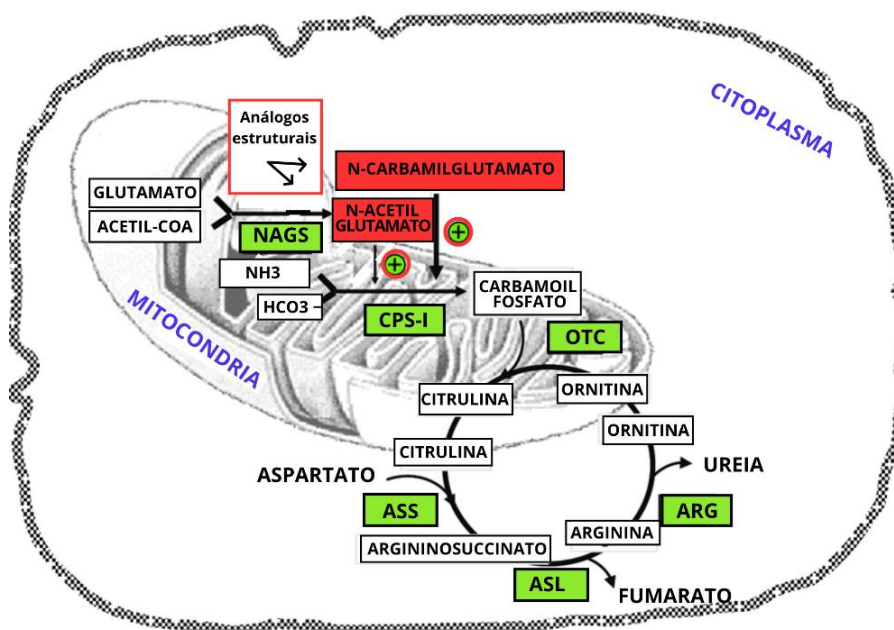
Fonte: Figura adaptada de Wu *et al.* (2015).

Essa modificação estrutural permite ao NCG imitar a função do NAG, atuando como ativador alostérico da carbamoil fosfato sintetase I (CPSI) e promovendo a síntese de carbamoil fosfato a partir de amônia e bicarbonato (Tuchman *et al.*, 2008; Ah Mew *et al.*, 2010). O principal papel do NCG é atuar como ativador alostérico da CPSI. Em condições fisiológicas, o NAG é sintetizado a partir do glutamato e da acetil-CoA por ação da N-acetilglutamato sintetase (NAGS). Em situações em que a produção de NAG é insuficiente, a administração de NCG pode suprir essa deficiência, ativando a CPSI e facilitando a excreção de amônia, conforme observado na Figura 2.

O NCG tem como fórmula química é $C_6H_{10}N_2O_5$ que apresenta em sua estrutura um grupo carbamil, que lhe confere a capacidade de se assemelhar ao N-acetilglutamato (NAG), diferindo deste pela substituição do grupo acetil por um grupo carbomil ($-CONH_2$), caracterizado pela função orgânica amida. Esse composto químico pode ser administrado oralmente, sendo rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Após a absorção, ele é distribuído amplamente pelos tecidos, incluindo o fígado, onde exerce sua função de ativação da CPSI (Soria; Ah Mew; Brunetti-Pierri, 2019). Seu metabolismo é semelhante ao do NAG,

sendo excretado via urina. A meia-vida do NCG permite uma ativação sustentada da CPSI, o que é benéfico para o manejo contínuo de diversas condições, como por exemplo a hiperamonemia (Daniotti *et al.*, 2011).

Figura 2 - Representação esquemática do ciclo da ureia e vias relacionadas.



Abreviações: ASS, argininosuccinato sintase; ASL, argininosuccinato liase; ARG, arginase; CPS-I, carbamoil-fosfato sintase I; NAGS, N-acetilglutamato sintase; OTC, ornitina transcarbamilase.

Fonte: Adaptado de Daniotti (2011).

Esse análogo estrutural possui funções desde a detoxificação do nitrogênio até o metabolismo energético. Sua função primária consiste em atuar no ciclo da ureia, promovendo a conversão de amônia, facilitando sua excreção e prevenindo a toxicidade. Na detoxificação do nitrogênio, o NCG é utilizado no manejo de condições associadas ao acúmulo de amônia, como os distúrbios do ciclo da ureia. Em humanos com deficiência de NAGS, a suplementação de NCG pode restaurar a função de CPS1, aumentando a ureagênese e reduzindo os níveis de amônia no sangue, prevenindo a toxicidade associada à hiperamonemia (Tuchman *et al.*, 2008; Kenneson; Singh, 2020). A ativação da CPSI pelo NCG facilita a detoxificação da amônia e aumenta a formação de ureia, reduzindo a toxicidade do nitrogênio circulante. Além disso, ao favorecer a disponibilidade de intermediários do ciclo do ácido cítrico, o NCG pode melhorar a eficiência na produção de ATP, contribuindo para um balanço energético mais favorável em condições de estresse metabólico (Ah Mew *et al.*, 2010). O NCG demonstrou estimular a síntese de citrulina e arginina em enterócitos (Wu *et al.*, 2004) e aumentar a síntese endógena de

arginina e as concentrações plasmáticas de arginina em suínos (Frank *et al.*, 2006; Wu *et al.*, 2004). Pelo seu elevado potencial em auxiliar no metabolismo, o NCG está se tornando um aditivo alimentar promissor em muitos países (Wu *et al.*, 2015) e, por esse motivo, estudos recentes têm explorado o uso do NCG na suinocultura, em todas as fases do ciclo produtivo.

Foi observado que o NCG é capaz de aumentar a somatotropina, a taxa de crescimento celular e a síntese de proteína muscular em leitões (Frank *et al.*, 2006; Wu *et al.*, 2004). A suplementação dietética de NCG também pode aumentar o crescimento intestinal e a expressão da proteína de choque térmico-70 em leitões desmamados (Wu *et al.*, 2010). Sua suplementação durante a gestação também tem demonstrado melhorar a sobrevivência embrionária e aumentar o número de leitões nascidos vivos. Esse efeito é atribuído à capacidade do NCG de modular genes críticos para a implantação embrionária e vias metabólicas relacionadas ao metabolismo energético e imunológico (Cai *et al.*, 2018).

2.3.1 Efeitos da suplementação de NCG sobre a expressão gênica

O estado nutricional proteico de fêmeas suínas exerce influência direta sobre a expressão gênica endometrial e a sobrevivência embrionária. Estudos demonstram que níveis adequados de ingestão proteica e energética durante a gestação inicial modulam a expressão de transportadores de aminoácidos e de genes relacionados ao metabolismo uterino, favorecendo a viabilidade embrionária. Nesse contexto, a suplementação com N-carbamilglutamato (NCG) pode exercer efeitos análogos, uma vez que estimula a síntese endógena de arginina e pode influenciar vias metabólicas associadas à eficiência reprodutiva (Zhao *et al.*, 2022).

A suplementação de NCG materno modula algumas proteínas endometriais ligadas ao metabolismo energético, lipídico, metabolismo de ácido proteico, estresse oxidativo e resposta imune (Zhu, 2015). O metabolismo energético provavelmente fornece mais energia para os processos fetais e perinatais (Guerin, 2001). Wu *et al.*, (2012) avaliaram a suplementação com arginina e NCG para fêmeas suínas e observaram aumento do fator de crescimento endotelial vascular A (VEGFA) e óxido nítrico sintetase (eNOS) nas superfícies placentárias. A elevada expressão de eNOS pode aumentar os níveis de óxido nítrico. As proteínas VEGFA são a família de fatores de crescimento mais estudadas, como reguladores dos processos de vasculogênese e angiogênese, conforme destacado por Liu (2012). O VEGFA, também chamado apenas de VEGF, é reconhecido por induzir a vasodilatação, aumentando o óxido nítrico (ON), uma função que simplifica a produção de fluxo sanguíneo, além de ser um potente fator de sobrevivência endotelial.

Lu *et al.* (2011) ressaltaram que os eNOS também são essenciais para a regulação da função vascular e também são capazes de produzir alguns mediadores da sinalização celular, como o ON e o superóxido (O^2). De acordo com Ahmed *et al.* (2013), uma interação entre fator de crescimento placentário 1 (PlGF1), óxido nítrico endotelial (eNOS) e VEGFA induz uma angiogênese ramificada. A difusão transplacentária de oxigênio na placenta é impactada por fatores que interagem entre si (Bottomley *et al.*, 2000; Regnault *et al.*, 2003). A maior capacidade de transferência de nutrientes do compartimento materno para o feto é proveniente do aumento de vasos sanguíneos da placenta após o VEGF. Wu (2012) afirma que o eNOS é essencial na regulação da função vascular e que o PlGF1 tem desempenhado um papel na indução da angiogênese.

Em um estudo realizado por Zhang *et al.*, (2014), foi possível notar o incremento das concentrações de VEGF-A, PLGF e angiopoietina-2 ANG-2 no plasma no dia 110 de gestação, além do aumento da expressão de mRNAs de VEGF-A, ANG-2 e PLGF no corioalantoide. Esses autores sugerem que o NCG pode estimular a vasculogênese e a angiogênese para aumentar o fluxo sanguíneo do útero para a placenta, aumentando a entrega de nutrientes aos fetos. Em vista disso, conclui-se que a maior produção de ON na placenta das fêmeas suplementadas com NCG pode estar relacionada com este aumento da expressão gênica desses fatores angiogênicos.

Luciano *et al.*, (2010) propõem que o receptor de progesterona endometrial do componente de membrana - 1 (PGRMC1) esteja presente em ovócitos, embriões/fetos e úteros. Peluso (2006) afirma que o PGRMC1 é estruturalmente distinto dos receptores clássicos de progesterona nucleares. O PGRMC1 e a proteína de ligação ao mRNA da serpina 1 (SERBP1) formam um complexo que se liga à progesterona, resultando em um aumento dos níveis de adenosina 3,5-monofosfato cíclico (AMPC) e ativação da proteína quinase G. Segundo Rohe *et al.*, (2009) e Peluso Romak e Liu (2008), essa cascata de sinalização mediada pelo complexo PGRMC1-SERBP1 desempenha um papel na prevenção de apoptose, modulação da esteroidogênese e manutenção da homeostase celular. Em resumo, o PGRMC1 é uma proteína de membrana que, quando complexada com a SERBP1, se liga à progesterona e ativa vias de sinalização intracelular envolvidas em processos reprodutivos e de sobrevivência celular em tecidos como, ovários, útero e placenta, imprescindíveis para desempenho reprodutivo e produtivo dos animais.

Três formas de NO estão envolvidos na síntese de óxido nítrico a partir de arginina, o óxido nítrico neuronal (nNOS), o óxido nítrico endotelial (eNOS) e o óxido nítrico indutível (iNOS) (Rosselli, Keller e Dubey, 1998). De acordo com Hansson Nääv e Erlandsson (2015),

o NO modula a implantação do embrião através da remodelação da matriz extracelular. Krause (2011) também observou que o ON desempenha papéis críticos no desenvolvimento vascular da placenta. A expressão de eNOS no útero é benéfica para a decidualização endometrial e implantação de embriões (Biswas, 1998). A alta expressão de eNOS em fetos e placentas é benéfica para a transferência de nutrientes da mãe para o feto e para a utilização eficiente de nutrientes (Wu, 2006). Foi observado por Cai *et al.*, (2018), que a expressão de eNOS foi modulada no útero, feto e placenta em resposta ao fornecimento materno de NCG no início da gestação, com estimulação relativamente mais forte na placenta e no feto do que no útero. Esses dados indicam que a oferta materna de NCG exerceu uma influência mais forte sobre o desenvolvimento de fetos e placentas em comparação com o útero.

Zhu *et al.*, (2015) evidenciaram em seu estudo, que a suplementação materna de NCG durante o início da gestação aumenta a sobrevivência e o desenvolvimento embrionário através da modulação do proteoma endometrial, que é de importância crítica para a implantação e desenvolvimento embrionário. Além disso, indica que o NCG pode melhorar a implantação embrionária através da via de sinalização mediada pela integrina, diminuindo assim a taxa de perdas embrionárias durante o início da gestação. No entanto, os mecanismos envolvidos precisam ser mais estudados.

2.3.2 Influência da utilização de NCG nos parâmetros bioquímicos sanguíneos

A suplementação dietética de NCG em fêmeas suínas gestantes e/ou lactantes pode influenciar diretamente nos parâmetros bioquímicos sanguíneos (Liu *et al.*, 2012; Cai *et al.*, 2018; Wu, 2012). Liu *et al.*, (2012) demonstraram que a suplementação de arginina ou NCG em dietas para fêmeas em gestação reduziu as concentrações plasmáticas de ureia e aumentou as concentrações de arginina livre aos 110 dias de gestação. Isso ocorre provavelmente porque o NCG atua como regulador-chave do metabolismo da arginina e da ureia, estimulando enzimas importantes no ciclo da ureia, como a carbamil fosfato sintetase I e a ornitina transcarbamilase, o que aumenta a disponibilidade de arginina e reduz a síntese de ureia no organismo. Dessa forma, o NCG é coordenado por meio da regulação desses processos metabólicos.

Em um estudo conduzido por Cai (2018), foi constatado que a suplementação de NCG elevou os níveis de metabólitos nos fluidos amnióticos e no soro de fêmeas suínas, principalmente aqueles relacionados ao metabolismo energético, lipídico, ao metabolismo da glutatona e à regulação imunológica. Esses efeitos metabólicos podem, em parte, explicar os benefícios observados na sobrevivência e no crescimento embrionário/fetal mencionados em

estudos anteriores (Luciano *et al.*, 2010; Zhu *et al.*, 2015). De acordo com Liu *et al.*, (2012), as concentrações plasmáticas do hormônio do crescimento (GH) foram mais elevadas em fêmeas suínas que receberam suplementação de arginina e NCG em comparação com aquelas do grupo controle. Fayh *et al.*, (2007) afirmam que o NCG é um precursor da arginina, que é um aminoácido capaz de transmitir os sinais do hormônio do crescimento para as células-alvo, sendo fundamental para a regulação do crescimento e desenvolvimento dos tecidos.

A suplementação de arginina aumentou significativamente os níveis séricos do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFA) e promoveu alguns efeitos, como a angiogênese em fêmeas suínas gestantes (Wu, 2012) e o NCG pode auxiliar no aumento desse aminoácido. Esse processo angiogênico é iniciado por fatores de crescimento, como o VEGFA (Zygmunt *et al.*, 2003). O VEGFA é considerado o fator mais importante para a diferenciação de células mesenquimais no núcleo das vilosidades em células-tronco hemangioblásticas, sendo amplamente conhecido por regular os processos de vasculogênese e angiogênese (Demir, Seval e Huppertz., 2007; Arroyo; Winn, 2008). Como um potente fator de sobrevivência endotelial, o VEGF induz a vasodilatação e facilita o fluxo sanguíneo, aumentando a produção de ON (Valdes; Corthorn, 2011). Em resumo, a suplementação de arginina elevou os níveis de VEGFA, um fator de crescimento crucial para a diferenciação de células-tronco em células endoteliais e para a promoção da angiogênese. Isso melhora a perfusão sanguínea e o fornecimento de nutrientes, beneficiando o desenvolvimento placentário e fetal.

Zhang *et al.*, (2014) observaram redução nas concentrações de ureia no plasma nos dias 60, 90 e 110 de gestação sugerindo que o NCG pode diminuir a degradação de aminoácidos de todo o corpo, o que significa melhoria na eficiência da utilização de aminoácidos dietéticos para o crescimento fetal durante o meio-final da gestação. Acredita-se nessa hipótese porque o consumo de ração foi o mesmo entre os cinco grupos, e também o ganho de peso e a espessura de toucinho de todas as marrãs foi semelhante, sendo possível acontecer uma maior disponibilidade de nutrientes maternos para o desenvolvimento e crescimento fetal durante a gestação.

2.3.3 Impactos da utilização do NCG na composição do leite

Principalmente durante as primeiras semanas de vida, a composição do leite de matrizes suínas é crucial para garantir uma nutrição adequada aos leitões. Estudos comprovam que a suplementação com NCG durante a lactação e a gestação podem modificar especificamente a composição do leite, elevando os níveis de nutrientes (Cai, 2018; Feng *et al.*, 2017; Rosero *et*

al., 2016). Acredita-se que esse fato ocorre principalmente porque a síntese da arginina, influenciada pela suplementação de NCG, desempenha papel importante na produção de leite. A arginina é um precursor da síntese de poliaminas, que são fundamentais para a proliferação celular e regeneração tecidual da glândula mamária. Hamon, Savarin e Pastré (2016) destacam que o aumento da arginina no organismo das matrizes pode resultar em maior produção de leite e em um perfil de aminoácidos mais equilibrado no colostro e no leite, beneficiando o crescimento e a imunidade dos leitões, o que pode resultar em maior peso ao desmame.

Cai *et al.* (2018) relataram que matrizes suínas suplementadas com NCG durante a gestação e lactação, apresentaram composição de leite mais rica em proteínas, componente essencial para o desenvolvimento neonatal. Além disso, Feng *et al.* (2017) também observaram que a suplementação com NCG durante a gestação e a lactação aumentou significativamente os níveis de proteína no leite das matrizes, o que pode ser atribuído a uma maior disponibilidade de aminoácidos, especialmente a arginina, que é crucial para a síntese proteica no leite.

Um aspecto importante é o efeito do NCG na síntese de lipídios no leite, de modo que a presença de ácidos graxos essenciais no leite materno é vital para o desenvolvimento cerebral e para a saúde geral dos leitões. Rosero *et al.* (2016) demonstraram que a suplementação lipídica na dieta de fêmeas suínas pode aumentar os níveis de ácidos graxos poliinsaturados no leite, melhorando a qualidade nutricional e a densidade energética. Isso é benéfico para leitões, que dependem de alta ingestão calórica para um crescimento mais acelerado, principalmente nas primeiras semanas de vida. O NCG também pode influenciar na concentração de lactose no leite, que é a principal fonte de energia para os leitões. Estudos sugerem que a suplementação com NCG pode otimizar o metabolismo da glicose nas matrizes, resultando em aumento na produção de lactose no leite. A lactose é crucial não apenas como fonte de energia, mas também para a absorção de cálcio, sendo fundamental para o desenvolvimento ósseo dos leitões (Kim *et al.*, 2009).

Além dos macronutrientes, a suplementação com NCG pode afetar a concentração de micronutrientes e fatores bioativos no leite, como vitaminas, minerais e imunoglobulinas, que são componentes críticos para a imunidade passiva dos leitões. A melhoria na composição em termos de micronutrientes pode resultar em melhor resposta imunológica e uma redução na mortalidade e morbidade neonatal (Kim; Easter, 2001). A suplementação com NCG pode influenciar positivamente esses componentes, aumentando a concentração de imunoglobulina G (IgG) no leite, o que fortalece a imunidade dos leitões. Feng *et al.* (2017) observaram que fêmeas suínas suplementadas com NCG apresentaram níveis elevados de IgG no leite, sugerindo uma transferência de imunidade mais eficaz para os leitões.

O impacto da suplementação com NCG na microbiota intestinal das matrizes e, consequentemente, na qualidade do leite, também tem sido objeto de investigação. Uma microbiota saudável pode influenciar na saúde intestinal e por consequência na absorção de nutrientes, refletindo-se na composição do leite. Feng *et al.* (2017) observaram alterações na composição microbiana intestinal de fêmeas suínas suplementadas com NCG, o que pode ter contribuído para algumas melhorias observadas na composição do leite. A composição e quantidade de leite produzido pelas fêmeas, pode refletir diretamente no desempenho dos leitões, na fase de aleitamento e nas fases subsequentes.

2.3.4 Benefícios da suplementação de NCG no desempenho de fêmeas e leitões

A suplementação com NCG também tem sido estudada por seu potencial em aprimorar a eficiência reprodutiva em matrizes suínas. Pesquisas recentes indicam que o NCG pode ter impacto positivo na saúde metabólica e reprodutiva das fêmeas suínas, levando a melhorias significativas nas taxas de fertilidade e na viabilidade dos leitões (Cai, *et al.*, 2018; Kim; Wu, 2009).

A administração de NCG durante a gestação tem mostrado efeitos benéficos na sobrevivência embrionária e na qualidade dos leitões ao nascimento. Cai *et al.* (2018) demonstraram que a suplementação para as matrizes suínas com NCG durante a gestação precoce resultou em maior taxa de sobrevivência embrionária e no aumento do número de leitões nascidos vivos. O mecanismo proposto envolve a modulação de vias metabólicas e a expressão de genes importantes para a implantação embrionária, como o PLGF 1: fator de crescimento placentário -1 e o PGRMC1: Receptor de progesterona endometrial do componente de membrana - 1, sugerindo que o NCG pode promover um ambiente uterino mais favorável para o desenvolvimento embrionário.

Além dos efeitos na gestação, o NCG também tem sido associado a melhorias na eficiência metabólica das matrizes durante a lactação. A lactação é um período de alta demanda energética para as fêmeas suínas, e o NCG pode ajudar a otimizar o metabolismo energético, reduzindo a mobilização de reservas corporais e mantendo a condição corporal da matriz. Estudos clássicos demonstram que o balanço nutricional durante a lactação influencia diretamente a produção de leite e o desempenho dos leitões, impactando todo o ciclo produtivo (Dourmad; Noblet; Etienne, 1998).

A suplementação com NCG também pode ter efeitos positivos na qualidade dos ovócitos e na eficiência da fertilização. Kim *et al.* (2009) observaram que o NCG pode

influenciar na síntese de arginina e outros aminoácidos, que são fundamentais para o bom desenvolvimento folicular e a qualidade dos ovócitos. Os efeitos benéficos do NCG no desempenho reprodutivo também estão associados à sua capacidade de reduzir o estresse metabólico e oxidativo nas matrizes suínas. O estresse oxidativo é um fator crítico que pode comprometer a eficiência reprodutiva e a saúde geral das fêmeas suínas. A suplementação com NCG tem demonstrado reduzir os níveis de marcadores de estresse oxidativo e melhorar a capacidade antioxidante de cordeiros, vacas, ratos e leitões (Gu *et al.*, 2022; Hu *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2022; Xiao *et al.*, 2016).

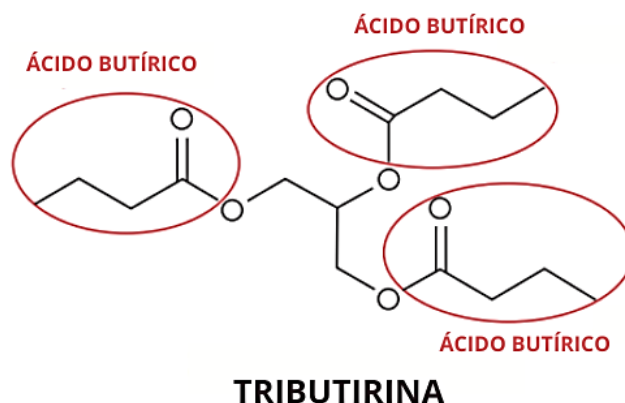
A redução do estresse oxidativo é particularmente importante para a saúde intestinal e o crescimento dos leitões, uma vez que o estresse oxidativo pode comprometer a integridade da mucosa intestinal e a absorção de nutrientes. Zeng *et al.* (2015), observaram que a administração oral de NCG em leitões recém-nascidos melhorou o desempenho do crescimento, aumentou a síntese endógena de arginina e, aumentou a atividade da lactase jejunal e o número de *Lactobacillus spp* cecal, além de ter estimulado a secreção de IgA ileal.

Portanto, o NCG pode auxiliar na melhorar do desempenho reprodutivo de matrizes suínas e de leitões. Suas propriedades bioquímicas permitem a otimização do ciclo da ureia e a modulação de vias metabólicas importantes. A literatura científica relata os benefícios do NCG na sobrevivência embrionária, na qualidade dos ovócitos, na eficiência metabólica durante a lactação. Estes efeitos combinados fazem do NCG uma ferramenta valiosa na gestão nutricional de matrizes suínas, com impactos positivos na produtividade e na saúde dos suínos.

2.4 Ácido butírico e tributirina: propriedades, funções e influência na nutrição de fêmeas suínas hiperprolíficas

A tributirina é um composto químico de grande interesse na produção animal, especialmente por ser fonte de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), em particular o ácido butírico (Palma *et al.*, 2022). Sua estrutura química consiste em uma molécula de glicerol esterificada com três moléculas de ácido butírico, como podemos observar na Figura 3, resultando em um triéster com propriedades bioquímicas distintas. Esse composto é valorizado por sua capacidade de ser metabolizado de forma eficiente, oferecendo benefícios nutricionais e terapêuticos.

Figura 3 - Estrutura química da tributirina.



Fonte: Adaptado de Hubei Horwath Biotechnology (2024).

A tributirina é uma substância lipossolúvel com baixa volatilidade, apresentando boa estabilidade térmica e resistência à oxidação. Essas características fazem dela uma fonte eficaz de ácido butírico no trato gastrointestinal de animais, onde a liberação controlada do butirato pode ocorrer. O ácido butírico é um ácido graxo de cadeia curta bem conhecido por suas funções benéficas na saúde intestinal, incluindo a promoção da integridade da mucosa intestinal e o suporte ao sistema imunológico local (Chen *et al.*, 2025; Duysburgh *et al.*, 2025). Os compostos de butirato podem ser produzidos naturalmente no trato digestivo de animais pela fermentação bacteriana dos carboidratos da dieta, incluindo as fibras alimentares (Palma *et al.*, 2022). Entretanto, fornecer esse composto de forma mais facilitada aos animais pode ser uma excelente estratégia. Em vista disso, a compreensão mais detalhada desse processo é fundamental para o melhor entendimento sobre o assunto.

2.4.1 Efeitos da utilização do butirato na nutrição

Estudos com ácidos graxos de cadeia curta, em especial o butirato, mostraram efeitos benéficos na fisiologia intestinal e saúde geral de animais (Chen *et al.*, 2022; Sotira *et al.*, 2020; Van de Wouw *et al.*, 2018). Um dos benefícios mais conhecidos desses ácidos graxos é a promoção da proliferação celular das células epiteliais intestinais (Scheppach *et al.*, 2004; Macfarlane *et al.*, 2003). O butirato também é indicado como protetor do epitélio do cólon, pois promove respostas antiinflamatórias e anticarcinogênicas (Scheppach *et al.*, 2004). Esse composto é descrito como uma molécula epigenética, regulando a expressão de genes relacionados aos efeitos anticarcinogênicos, à resistência à insulina, aos distúrbios hereditários

e aos efeitos neuroprotetores (Canani, 2012). A desordem da microbiota intestinal por outros fatores, como o tratamento com antibióticos, também pode ser amenizada pela suplementação de butirato (Bedford *et al.*, 2018). O butirato na corrente sanguínea pode atravessar a barreira hematoencefálica, afetando o apetite e o comportamento alimentar (Van de Wouw *et al.*, 2017), além de poder atuar no eixo intestino-cérebro, influenciando em mecanismos epigenéticos (Aziz *et al.*, 2013).

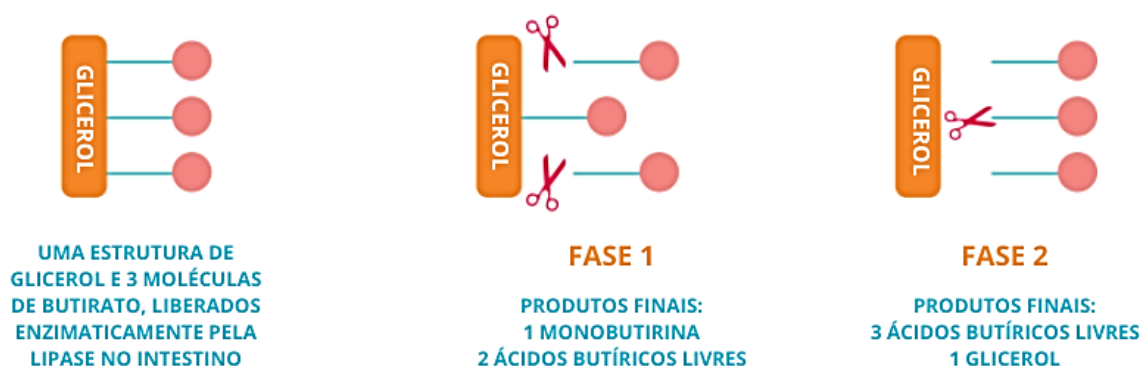
No que diz respeito ao seu metabolismo, a captação de butirato ocorre principalmente na membrana apical das células epiteliais do cólon, por transporte ativo, mediado por transportadores de monocarboxilato (transportadores acoplados à Na^+ : SMCT1/SLC5A8; transportadores acoplados a H^+ : MCT1/SLC16A1) (Dalile *et al.*, 2019). Quantidades insignificantes de butirato também podem atravessar a membrana celular por difusão livre (Astbury; Corfe, 2012). Segundo Zhang *et al.* (2021), até 95% do butirato absorvido é utilizado como a principal fonte de energia para os colonócitos e apenas quantidades residuais de butirato não metabolizados são posteriormente encaminhadas para o fígado pelas veias hepática, porta e periférica (Zhang *et al.*, 2021; Den Besten *et al.*, 2013), onde é utilizado como substrato energético nos hepatócitos (Dalile *et al.*, 2019). Em humanos, o butirato não é consistentemente detectado no sangue periférico, sugerindo que é absorvido e metabolizado na mucosa intestinal ou no fígado (Guilloteau *et al.*, 2010). Infere-se, por extrapolação fisiológica que o processo semelhante ocorra em suínos, com utilização do butirato como fonte energética por enterócitos e hepatócitos.

Ainda que esse composto apresente inúmeros benefícios na fisiologia e metabolismo, a tributirina possui maiores propriedades farmacocinéticas do que o butirato e o butirato de sódio, devido às diferenças em sua estrutura química. A esterificação de butiratos em glicerol reduz a volatilidade da tributirina, apresentando assim menos odor e maior palatabilidade do que o butirato. As concentrações plasmáticas máximas de butirato após a suplementação dietética de tributirina foram maiores 1h após a ingestão, enquanto a concentração plasmática máxima foi observada entre 15 e 30 minutos após a ingestão de butirato de sódio em camundongos (Egorin *et al.*, 1999). Há uma diferença notável no tempo relevante que leva para quebrar e utilizar os ácidos butíricos na forma de triglicerídeo, de modo que a tributirina consegue permanecer intacta até encontrar lipases pancreáticas no duodeno.

Espera-se que quantidades moderadas de tributirina sejam quebradas pela lipase gástrica, permitindo que uma parcela do ácido butírico seja absorvido pelas células gástricas, mas a maioria desses ácidos permanecerão intactos até atingir o duodeno. A lipase pancreática tem uma capacidade muito maior de hidrolisar a tributirina, com cerca de 600 vezes o nível de

atividade em comparação com a lipase gástrica (Jensen *et al.*, 1997). A lipase pancreática irá clivar as ligações éster no primeiro e terceiro carbono, mas deixará o segundo carbono intacto e conectado à estrutura principal do glicerol (Campbell *et al.*, 2018; Kayden *et al.*, 1967), como foi representado na Figura 4. Essa estrutura principal do glicerol fornece um nível de proteção ao ácido butírico que o impedirá de ser rapidamente utilizado pelos enterócitos ou fígado, levando ao maior potencial para atingir problemas internos (Kayden *et al.*, 1967). Essas características da tributirina permitem que ela tenha maior potencial para alcançar tecidos periféricos, e cada vez mais importante, pois há a hipótese de que possivelmente alcance além dos tecidos maternos e possa modificar o desenvolvimento fetal.

Figura 4 - Representação esquemática da estrutura da tributirina sofrendo ação da lipase pancreática (representada pelas tesouras).

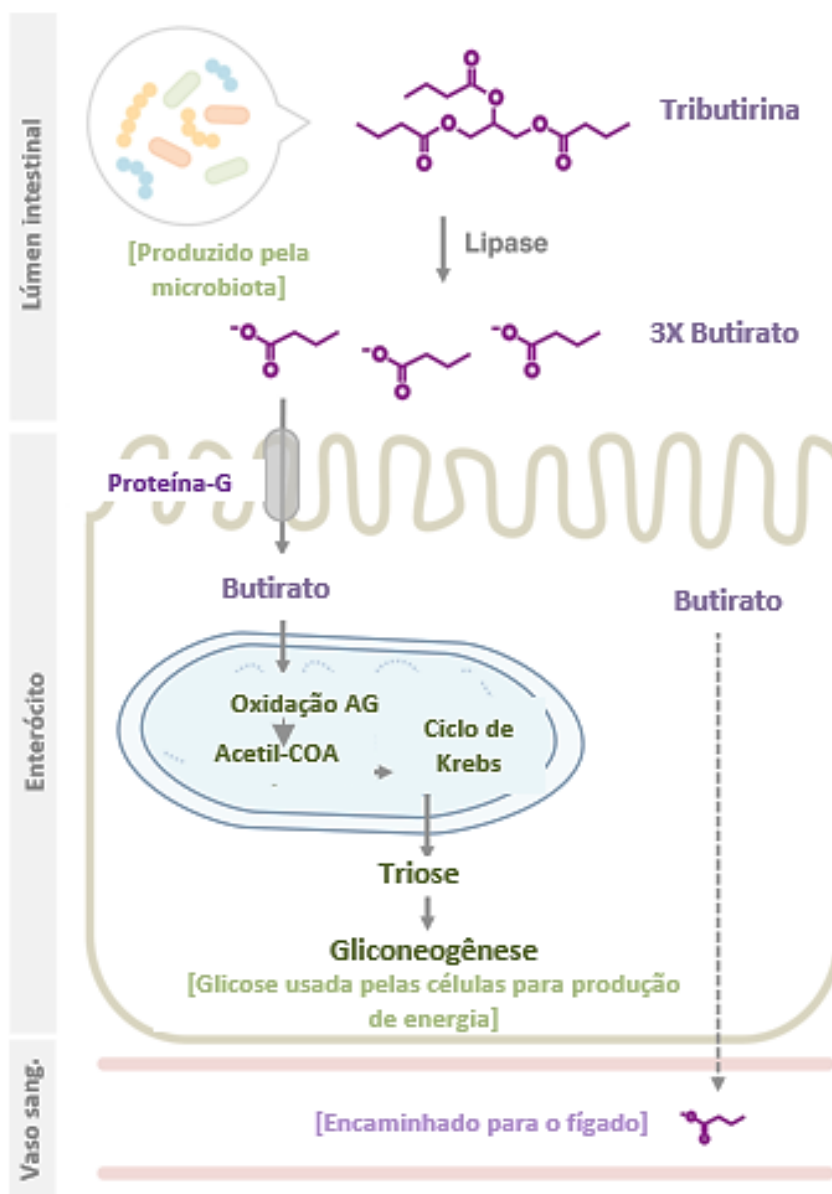


Fonte: Adaptado de Hubei Horwath Biotechnology (2024).

2.4.2 Utilização de tributirina na nutrição de suínos

A principal função biológica da tributirina na nutrição animal está relacionada à sua capacidade de fornecer ácido butírico de forma eficiente e controlada. Na Figura 5 podemos observar um resumo do mecanismo molecular da tributirina no lúmen intestinal. Após a absorção celular, o butirato entra na via de oxidação de ácidos graxos mitocondriais e seu produto acetil-CoA entra no ciclo de Krebs, sendo convertido em citrato e então oxalacetato, terminando como triose-fosfato para ser usado na síntese de glicose (Zhang *et al.*, 2021; Den Besten *et al.*, 2013). O butirato também pode ser metabolizado em outros ácidos graxos, colesterol e corpos cetônicos (Zhang *et al.*, 2021).

Figura 5 - Resumo do mecanismo molecular da tributirina no lúmen intestinal, captação do butirato e suas principais vias metabólicas nos enterócitos.



Fonte: Adaptado de Palma *et al.* (2022).

Estudos recentes demonstraram que a suplementação com tributirina pode melhorar a absorção de nutrientes, reduzir inflamações intestinais e promover o crescimento de bactérias benéficas na microbiota intestinal de animais (Li *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2023). Além dos benefícios nutricionais, a tributirina também tem aplicações terapêuticas na reparação de doenças intestinais. A suplementação com esse composto pode contribuir para a saúde intestinal dos animais, pois a tributirina é capaz de modular a produção de citocinas inflamatórias e melhorar a integridade da mucosa intestinal, favorecendo a função gastrointestinal (Gu *et al.*, 2017).

Na avicultura, a tributirina tem sido utilizada como aditivo para melhorar a eficiência alimentar e o ganho de peso em frangos de corte. Estudos sugerem que a inclusão de tributirina na dieta pode aumentar a digestibilidade dos nutrientes e melhorar o desempenho, além de reduzir a incidência de enterite necrótica, uma doença intestinal comumente observada em aves (Wang *et al.*, 2021).

Em resumo, a tributirina representa uma importante ferramenta, tanto como suplemento nutricional quanto como agente terapêutico. Sua capacidade de fornecer ácido butírico de maneira controlada e eficiente a torna valiosa para a promoção da saúde intestinal e para o manejo de doenças intestinais. A literatura recente sustenta seu uso em diversas espécies animais, destacando suas vantagens e a necessidade de mais estudos para explorar seu potencial completo. A contínua pesquisa nesse campo é fundamental para otimizar o uso da tributirina e desenvolver novas aplicações que possam beneficiar a suinocultura, assim como já vem sendo comprovados os seus benéficos em áreas de produção similares.

2.4.2.1 Influências da suplementação de tributirina na saúde intestinal

A funcionalidade e saúde do trato gastrointestinal são fatores importantes no desempenho animal (Celi *et al.*, 2017). Os principais componentes que contribuem para a funcionalidade e a saúde do TGI eficazes, são: dieta, estrutura e função da barreira gastrointestinal, interação do hospedeiro com a microbiota gastrointestinal, digestão e absorção eficiente da ração, estado imunológico efetivo e função neuroendócrina do intestino (Celi *et al.*, 2019).

A suplementação com tributirina tem demonstrado efeitos positivos na saúde intestinal de matrizes suínas, o que é importante para a saúde geral e o bem-estar dos animais (Lin *et al.*, 2023). O ácido butírico, liberado pela hidrólise da tributirina, é uma fonte de energia para os enterócitos e pode contribuir para a integridade da barreira intestinal e a absorção de nutrientes, embora esses efeitos específicos não tenham sido medidos diretamente neste estudo (Lin *et al.*, 2023). Essas melhorias intestinais podem, potencialmente, favorecer a condição corporal e alguns indicadores de desempenho reprodutivo das matrizes. Ainda, a suplementação com butirato pode favorecer o desenvolvimento e a maturação do epitélio intestinal, contribuindo para a saúde geral dos animais (Le Gall *et al.*, 2009).

Vale destacar que esse composto também possui propriedades anti-inflamatórias que são especialmente úteis na redução de inflamações intestinais crônicas, uma condição comum em matrizes suínas devido ao estresse fisiológico e nutricional (Zhang *et al.*, 2021). O ácido

butírico atua inibindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , por meio da modulação de vias de sinalização, como a via do NF-kB. A redução da inflamação não apenas melhora a saúde intestinal, mas também contribui para uma melhor recuperação pós-parto e uma maior eficiência reprodutiva (Zhang *et al.*, 2021).

A suplementação com a tributirina também influencia positivamente na composição da microbiota intestinal, promovendo o crescimento de bactérias benéficas e inibindo o crescimento de patógenos. Estudos indicam que o ácido butírico pode favorecer a colonização de bactérias probióticas, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, que desempenham papel importante na digestão de nutrientes e na proteção contra infecções intestinais. Este equilíbrio microbiano é essencial para a prevenção de doenças gastrointestinais, como enterite, que pode afetar gravemente o desempenho reprodutivo das matrizes (Li *et al.*, 2023).

Um aspecto relevante da suplementação com tributirina está associado aos seus efeitos positivos sobre o desempenho reprodutivo em matrizes suínas durante a gestação. Em matrizes de alta produtividade, caracterizadas por elevadas exigências metabólicas, a eficiência no uso dos nutrientes disponíveis é determinante para o sucesso reprodutivo. Nesse contexto, Coelho *et al.* (2025) demonstraram que a suplementação com tributirina em fêmeas gestantes reduziu a taxa de natimortos e aumentou o peso da leitegada ao nascimento, indicando melhoria da eficiência reprodutiva e do suporte metabólico materno durante a gestação.

A saúde intestinal das matrizes influencia diretamente o desempenho e a sobrevivência dos leitões, uma vez que o adequado funcionamento do trato gastrointestinal materno está relacionado ao estado imunológico e metabólico da fêmea. O ácido butírico, além de seus efeitos na integridade intestinal, exerce papel importante na modulação da resposta imune e na redução de processos inflamatórios, contribuindo para a manutenção da homeostase fisiológica da matriz (Guilloteau *et al.*, 2010).

Em termos de aplicação prática, é essencial ajustar a dosagem e o período de suplementação para maximizar seus benefícios. A literatura atual possui poucos estudos sobre a suplementação de tributirina para fêmeas suínas reprodutoras, sendo assim, mais pesquisas são necessárias para determinar as doses ideais e minimizar o risco de efeitos adversos. A abordagem personalizada, baseada nas necessidades específicas de cada fase e de cada propriedade, pode otimizar os resultados e garantir a saúde e a produtividade desses animais.

Estudos demonstram que a suplementação com tributirina melhora a integridade da mucosa intestinal e a absorção de nutrientes em suínos (Hou *et al.*, 2014). Esses efeitos se traduzem em melhorias na condição corporal, na eficiência reprodutiva e na saúde dos leitões. A evidência científica atual sustenta o uso de tributirina como uma ferramenta eficaz na nutrição

de matrizes suínas, destacando a necessidade de mais estudos para explorar todo o seu potencial e otimizar suas aplicações práticas.

2.4.2.2 Produção e qualidade do leite: como a tributirina pode influenciar

As demandas de energia das fêmeas suínas durante a lactação aumentam consideravelmente, e as dietas influenciam diretamente na composição do leite, influenciando assim a saúde e o crescimento da prole (Jin *et al.*, 2017; Luise *et al.*, 2023; Rezaei *et al.*, 2022; Rosero *et al.*, 2015). A ingestão dietética materna influencia na composição e no volume do leite (Jin *et al.*, 2017). Ao ampliar a compreensão de como a composição e a produção do leite podem ser influenciadas é um caminho promissor para melhorar esse processo (Jin *et al.*, 2017; Krogh *et al.*, 2017; Zhe *et al.*, 2023).

A suplementação com tributirina durante o período de lactação pode aumentar a produção de leite e melhorar a qualidade do colostro, proporcionando melhores condições para os leitões no início da vida. A presença de ácido butírico no leite materno está correlacionada com a maior sobrevivência dos leitões, uma vez que este composto possui propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias (Li *et al.*, 2022).

Os AGCC são reguladores importantes do metabolismo lipídico e servem como precursores da síntese de gordura do leite (Cheng *et al.*, 2020; Heimann *et al.*, 2014). Entretanto, ainda não está claro se essas mudanças no leite das fêmeas suínas são diretamente impulsionadas pelo ácido butírico oriundos da tributirina. Para melhorar a eficácia da suplementação com tributirina, é importante desenvolver melhores estratégias para administrar esse suplemento. Isso pode contribuir consideravelmente para a otimização dos resultados obtidos.

2.4.2.3 Benefícios da tributirina no desempenho reprodutivo das fêmeas suínas

Há grande chance de que a tributirina dietética consumida pela fêmea suína seja capaz de atingir o feto devido à presença de lipoproteínas lipases associadas à placenta (Tian *et al.*, 2018). Uma vez que o ácido butírico é clivado da estrutura do glicerol por lipoproteína lipases da placenta, esse ácido graxo é capaz de se difundir através da maioria das membranas celulares e provavelmente será incorporado à circulação fetal através do cordão umbilical. Há também evidências de que em 106 dias de gestação, os ácidos graxos de cadeia curta são capazes de exercer efeitos na fisiologia intestinal por meio de contrações musculares eletrofisiológicas em

tecidos de jejuno *ex vivo* de fetos suínos (Metzler-Zebeli *et al.*, 2022). Há uma implicação geral de que os níveis de AGCC fetais são significativamente correlacionados positivamente com as concentrações de AGCC no soro materno (Yu *et al.*, 2020). Os quilomícrons formados logo após a ingestão de gorduras dietéticas priorizam o fornecimento de nutrientes aos fetos em vez dos tecidos periféricos maternos (Rebholz *et al.*, 2011).

Embora existam poucos estudos avaliando diretamente a tributirina em matrizes suínas, a tributirina apresenta reconhecidos efeitos na modulação inflamatória, na integridade da barreira intestinal e na homeostase metabólica. Esses mecanismos podem contribuir indiretamente para a manutenção do estado fisiológico das fêmeas, especialmente em períodos de maior desafio metabólico, como o pós-parto (Guilloteau *et al.*, 2010).

A tributirina também pode influenciar, de forma indireta, processos relacionados à qualidade dos ovócitos. Um ambiente metabólico e uterino adequado, favorecido por menor inflamação sistêmica e melhor eficiência metabólica materna, é essencial para o desenvolvimento de ovócitos competentes. Nesse contexto, o ácido butírico tem sido descrito como modulador de mecanismos epigenéticos, atuando como inibidor de histona desacetilases, o que pode influenciar positivamente o ambiente folicular, a maturação oocitária e a competência embrionária, conforme demonstrado em diferentes modelos animais (Ma; Schultz, 2013; Bohrer *et al.*, 2014). Embora estudos específicos em suínos ainda sejam limitados, esses mecanismos podem ser particularmente relevantes em matrizes de alta prolificidade, nas quais a elevada demanda metabólica pode comprometer a eficiência reprodutiva.

É importante notar que os efeitos da suplementação com tributirina podem variar dependendo da dose, duração do tratamento e da fase reprodutiva das matrizes. A literatura atual sugere que doses moderadas e administração durante períodos críticos, como a gestação e lactação, são mais eficazes para maximizar os benefícios reprodutivos. No entanto, mais pesquisas ainda são necessárias para determinar as doses ótimas e os protocolos de suplementação mais eficazes para cada caso específico.

2.4.2.4 Utilização de tributirina para melhorar o desempenho dos leitões

Estudos sugerem que a suplementação com tributirina ou outros suplementos alimentares à base de butirato no início da vida, levam a resultados positivos no desempenho, na morfologia intestinal, na imunidade e no crescimento muscular (Dong *et al.*, 2016; Hu *et al.*, 2022; Le Gall *et al.*, 2009; Murray *et al.*, 2018). A tributirina tem sido estudada como um composto para melhorar o crescimento muscular em espécies produtoras de carne, impactando

diretamente a saúde intestinal e melhorando o desempenho de animais com crescimento intrauterino retardado (CIUR) (Dong *et al.*, 2016a; He *et al.*, 2015; Hu *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2022).

Estudos indicam boa eficácia da suplementação neonatal com tributirina em comparação com a suplementação desse produto no pós-desmame, especialmente quando o intuito é o tratamento para leitões com CIUR (Murray *et al.*, 2018; Le Gall 2009). Isso porque o butirato tem a capacidade de acelerar a ativação das células-tronco satélites e, assim, melhorar o crescimento muscular em leitões fetais e neonatais (Murray *et al.*, 2018, 2021).

Foi observado outro benefício importante da suplementação de tributirina: a melhoria na qualidade da carne. A inclusão desse composto na dieta tem sido associada a uma redução na deposição de gordura visceral e a um aumento na proporção de carne magra. Isso é particularmente relevante em mercados que valorizam produtos com menores teores de gordura. A tributirina pode influenciar o metabolismo lipídico, promovendo melhor utilização dos ácidos graxos como fonte de energia, o que se traduz em melhorias na composição corporal dos animais (Li *et al.*, 2023). A suplementação com tributirina pode resultar em uma melhor absorção de nutrientes e maior eficiência alimentar, fatores cruciais para o desenvolvimento dos leitões (Chen *et al.*, 2022).

A tributirina também pode influenciar o comportamento de leitões durante o período de desmame, contribuindo para a atenuação do estresse fisiológico dos leitões, por meio da melhora da integridade da barreira intestinal, modulação da microbiota e redução da inflamação. Esses mecanismos estão associados à maior estabilidade homeostática dos animais durante fases de desafio fisiológico (Guilloteau *et al.*, 2010).

A suplementação com tributirina apresenta uma série de benefícios para o desempenho dos leitões, incluindo melhorias na saúde intestinal, na resposta imunológica, na qualidade da carne e no comportamento. Estes efeitos são particularmente valiosos. O uso da tributirina como um suplemento é eficaz e seguro, embora mais pesquisas sejam necessárias para determinar as condições ideais de administração e os mecanismos de ação envolvidos na suplementação desse composto, principalmente para as matrizes suínas em gestação e lactação.

REFERÊNCIAS

- ABREU, Márvio Lobão Teixeira; FONTES, Dalton de Oliveira; NOGUEIRA, E. T. Exigências de aminoácidos para suínos. In: : SAKOMURA, N. K.; SILVA, J. H. V. da; COSTA, F. G. P.; FERNANDES, J. B. K.; HAUSCHILD, L. **Nutrição de não ruminantes**. Jaboticabal: FUNEP, p. 262-284, 2014.
- DANIOTTI, Marta *et al.* New developments in the treatment of hyperammonemia: emerging use of carglumic acid. **International Journal of General Medicine**, New Zealand, v. 4, p. 21-28, Jan. 2011.
- AHMED, S. T. *et al.* Effects of resveratrol and essential oils on growth performance, immunity, digestibility and fecal microbial shedding in challenged piglets. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, South Korea, v. 26, n. 5, p. 683, Mar. 2013.
- AH MEW, Nicholas *et al.* N-carbamylglutamate augments ureagenesis and reduces ammonia and glutamine in propionic acidemia. **Pediatrics**, Itasca, v. 126, n. 1, p. e208–e214, June 2010.
- ANG, Zhiwei *et al.* Human and mouse monocytes display distinct signalling and cytokine profiles upon stimulation with FFAR2/FFAR3 short-chain fatty acid receptor agonists. **Scientific Reports**, United Kingdom, v. 6, n. 1, p. 34145, Sep. 2016.
- ANTUNES, Robson Carlos; SOARES, Jéssica Silva. Melhoramento genético e prolificidade: Onde queremos chegar? In: OELKE, Carlos Alexandre. **Suinocultura e Avicultura: do básico a zootecnia de precisão**. São Paulo: Editora Científica, 2021.
- ARROYO, Juan A.; WINN, Virginia D. Vasculogenesis and angiogenesis in the IUGR placenta. **Seminars in Perinatology**, United States, v. 32, n. 3, p. 172-177, June 2008.
- ASTBURY, Stuart M.; CORFE, Bernard M. Uptake and metabolism of the short-chain fatty acid butyrate, a critical review of the literature. **Current Drug Metabolism**, United Arab Emirates, v. 13, n. 6, p. 815-821, July 2012.
- AZIZ, Q. *et al.* Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions. **Neurogastroenterology & Motility**, United Kingdom, v. 25, n. 1, p. 4-15, Jan. 2013.
- BAXTER, E. M.; SCHMITT, O.; PEDERSEN, L. J. Managing the litter from hyperprolific sows. In: FARMER, Chantal. **The suckling and weaned piglet**. Wageningen: Academic Publishers, 2020. p. 347-356.
- BAXTER, Emma M.; EDWARDS, Sandra A. Piglet mortality and morbidity: Inevitable or unacceptable? In: SPINKA, Marek. **Advances in Pig Welfare**. Cambridge: Woodhead Publishing, 2018. p. 73-100.
- BEDFORD, Andrea; GONG, Joshua. Implications of butyrate and its derivatives for gut health and animal production. **Animal Nutrition**, China, v. 4, n. 2, p. 151-159, June 2018.

BISWAS, S.; KABIR, S. N.; PAL, A. K. The role of nitric oxide in the process of implantation in rats. **Reproduction**, Oxford, v. 114, n. 1, p. 157-161, Sep. 1998.

BOHRER, Rodrigo Camponogara *et al.* Inhibition of histone deacetylases enhances DNA damage repair in SCNT embryos. **Cell Cycle**, Georgetown, v. 13, n. 13, p. 2138-48, May 2014.

BOTTOMLEY, M. J. *et al.* Placenta growth factor (PlGF) induces vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion from mononuclear cells and is co-expressed with VEGF in synovial fluid. **Clinical & Experimental Immunology**, Oxford, v. 119, n. 1, p. 182-188, Jan. 2000.

SORIA, Leandro R.; AH MEW, Nicholas; BRUNETTI-PIERRI, Nicola. Progress and challenges in development of new therapies for urea cycle disorders. **Human Molecular Genetics**, United Kingdom, v. 28, n. R1, p. R42-R48, Oct. 2019.

BRUUN, T. S.; JULIE, K. B.; STRATHE, A. V. Effects of age, weighting and backfat thickness at first service on litter size in first parity and proportion of sows serviced for second parity in Danish sows. In: **Abstract presented at 11th ICPR in Ghent**, Belgium, p. 5-8, 2022.

CAI, Shuang *et al.* Maternal N-carbamylglutamate supply during early pregnancy enhanced pregnancy outcomes in sows through modulations of targeted genes and metabolism pathways. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, United States, v. 66, n. 23, p. 5845-5852, June 2018.

CAMPBELL, Mary K.; FARRELL, Shawn O.; MCDUGAL, Owen M. **Biochemistry** (9th Editio). Boston: Cengage Learning, 2018.

CANANI, Roberto Berni; DI COSTANZO, Margherita; LEONE, Ludovica. The Epigenetic effects of butyrate: Potential therapeutic implications for clinical practice. **Clinical Epigenetics**, United Kingdom, v. 4, n. 1, p. 4, Feb. 2012.

CELI, Pietro. *et al.* Gastrointestinal functionality in animal nutrition and health: new opportunities for sustainable animal production. **Animal Feed Science and Technology**, Netherlands, v. 234, p. 88-100, Dec. 2017.

CELI, Pietro *et al.* Biomarkers of gastrointestinal functionality in animal nutrition and health. **Animal Feed Science and Technology**, Netherlands, v. 250, p. 9-31, Apr. 2019.

CHEN, Wenting *et al.* Butyrate supplementation improves intestinal health and growth performance in livestock: a review. **Biomolecules**, Switzerland, v. 15, n. 1, p. 85, Jan. 2025.

CHEN, Gang *et al.* Effects of dietary tributyrin and phytosterol ester supplementation on growth performance, intestinal morphology, microbiota and metabolites in weaned piglets. **Journal of Applied Microbiology**, United Kingdom, v. 132, n. 3, p. 2293-2305, Mar. 2022.

CHENG, Ji *et al.* Sodium butyrate promotes milk fat synthesis in bovine mammary epithelial cells via GPR41 and its downstream signalling pathways. **Life Sciences**, United States, v. 259, p. 118375, Oct. 2020.

CLOWES, E. J. *et al.* Parturition body size and body protein loss during lactation influence performance during lactation and ovarian function at weaning in first-parity sows. **Journal of Animal Science**, United States, v. 81, n. 6, p. 1517-1528, June 2003.

COELHO, Flávio de Aguiar *et al.* Supplementation with tributyrin for gestating sows reduces stillborn rate and increases litter birth weight. **Veterinary Sciences**, Switzerland, v. 12, n. 3, p. 260, Mar. 2025.

CSAPÓ, J. *et al.* Protein, fats, vitamin and mineral concentrations in porcine colostrum and milk from parturition to 60 days. **International Dairy Journal**, Netherlands, v. 6, n. 8-9, p. 881-902, 1996.

DALILE, Boushra *et al.* The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, United Kingdom, v. 16, n. 8, p. 461-478, May 2019.

DANIOTTI, Marta *et al.* New developments in the treatment of hyperammonemia: emerging use of carglumic acid. **International Journal of General Medicine**, New Zealand, v. 4, p. 21-28, Jan. 2011.

DECLERCK, I. *et al.* Sow and piglet factors determining variation of colostrum intake between and within litters. **Animal**, United Kingdom, v. 11, n. 8, p. 1336-1343, Aug. 2017.

DEMIR, Ramazan; SEVAL, Yasemin; HUPPERTZ, Berthold. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta. **Acta Histochemica**, Germany, v. 109, n. 4, p. 257-265, June 2007.

DEN BESTEN, Gijs, *et al.* Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids. **American Journal of Physiology-gastrointestinal and Liver Physiology**, United States, v. 305, n. 12, G900-G910, 2013.

DONG, Li *et al.* Supplementation of tributyrin improves the growth and intestinal digestive and barrier functions in intrauterine growth-restricted piglets. **Clinical Nutrition**, United Kingdom, v. 35, n. 2, p. 399-407, Apr. 2016.

DOURMAD, J. Y.; NOBLET, J.; ETIENNE, M. Effect of protein and lysine supply on performance, nitrogen balance, and body composition changes of sows during lactation. **Journal of Animal Science**, United States, v. 76, n. 2, p. 542–550, Feb. 1998.

DOURMAD, Jean-Yves *et al.* InraPorc: a model and decision support tool for the nutrition of sows. **Animal Feed Science and Technology**, Netherlands, v. 143, n. 1-4, p. 372-386, 2008.

DUYSBURGH, Cindy *et al.* Tributyrin (CoreBiome®) enhances butyrate levels and modulates the gut microbiota, barrier function, and immune response in vitro. **Frontiers in Nutrition**, Switzerland, v. 12, 1712993, Nov. 2025.

EGORIN, Merrill J. *et al.* Plasma pharmacokinetics of butyrate after intravenous administration of sodium butyrate or oral administration of tributyrin or sodium butyrate to mice and rats. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, Germany, v. 43, n. 6, p. 445-453,

1999.

FARMER, Chantal. Nutritional impact on mammary development in pigs: a review. **Journal of Animal Science**, United States, v. 96, n. 9, p. 3748-3756, Sep. 2018.

FAYH, Ana Paula Trussardi *et al.* Effect of L-arginine supplementation on secretion of human growth hormone and insuline-like growth factor in adults. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 51, n. 4, p. 587-592, jun. 2007.

FENG, Tao *et al.* Supplementation with N-carbamylglutamate and vitamin C: improving gestation and lactation outcomes in sows under heat stress. **Animal Production Science**, Australia, v. 58, n. 10, p. 1854-1859, July 2017.

FEYERA, Takele *et al.* Impact of sow energy status during farrowing-on-farrowing kinetics, frequency of stillborn piglets, and farrowing assistance. **Journal of Animal Science**, United States, v. 96, n. 6, p. 2320-2331, Apr. 2018.

FEYERA, Takele *et al.* Mammary metabolism and colostrogenesis in sows during late gestation and the colostral period. **Journal of Animal Science**, United States, v. 97, n. 1, p. 231-245, Jan. 2019.

FEYERA, Takele; THEIL, Peter Kappel. Energy and lysine requirements and balances of sows during transition and lactation: a factorial approach. **Livestock Science**, Netherlands, v. 201, p. 50-57, May 2017.

FLORES, J. A.; IBARGÜENGOYTIA, J. A. C.; MEJÍAGUADARRAMA, C. A. Manejo y alimentación de la cerda en lactación. In: MEJÍA-GUADARRAMA, C. A. *et al.* (Eds.). **Alimentación del trato reproductor porcino**. Coyoacán: Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias, 2007. p. 91-117.

FLYNN, N. E. *et al.* The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, France, v. 56, n. 9, p. 427-438, Nov. 2002.

FONSECA, Leonardo *et al.* Arginine supplementation in the feed of gestating sows. **Livestock Science**, Netherlands, v. 263, p. 104999, Sep. 2022.

FRANK, Jason William *et al.* Oral N-carbamylglutamate (NCG) supplementation increases growth rate in sow-reared piglets. **American Society for Nutrition**, United Kingdom, v. 20, n. 4, p. A425, Mar. 2006.

GAO, Kaiguo *et al.* Dietary L-arginine supplementation enhances placental growth and reproductive performance in sows. **Amino Acids**, Austria, v. 42, p. 2207-2214, June 2012.

GAUTHIER, Raphaël *et al.* Dynamic modeling of nutrient use and individual requirements of lactating sows. **Journal of Animal Science**, United States, v. 97, n. 7, p. 2822-2836, May 2019.

GU, Y. *et al.* Dietary supplementation with tributyrin prevented weaned pigs from growth retardation and lethal infection via modulation of inflammatory cytokines production, ileal FGF19 expression, and intestinal acetate fermentation. **Journal of Animal Science**, United

States, v. 95, n. 1, p. 226-238, Jan. 2017.

GU, F. F. *et al.* Supplementation with N-carbamoylglutamate during the transition period improves the function of neutrophils and reduces inflammation and oxidative stress in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, United States, v. 105, n. 7, p. 5786-5795, July 2022.

GUÉRIN, P.; EL MOUATASSIM, S.; MENEZO, Y. Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. **Human Reproduction Update**, United Kingdom, v. 7, n. 2, p. 175-189, Mar./Apr. 2001.

GUILLOTEAU, P. *et al.* From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate. **Nutrition Research Reviews**, United Kingdom, v. 23, n. 2, p. 366-384, Dec. 2010.

HAMON, Loic; SAVARIN, Philippe; PASTRÉ, David. Polyamine signal through gap junctions: A key regulator of proliferation and gap-junction organization in mammalian tissues?. **BioEssays**, United States, v. 38, n. 6, p. 498-507, June 2016.

HANSEN, Christaia Fink *et al.* Intrauterine growth-restricted piglets defined by their head shape have impaired survival and growth during the suckling period. **Animal Production Science**, Australia, v. 59, n. 6, p. 1056-1062, 2018.

HANSSON, Stefan R.; NÄÄV, Åsa; ERLANDSSON, Lena. Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin. **Frontiers in Physiology**, Switzerland, v. 5, p. 516, Jan. 2015.

HARTMANN, P. E. *et al.* The lactation cycle in the sow: physiological and management contradictions. **Livestock Production Science**, Australia, v. 50, n. 1-2, p. 75-87, Oct. 1997.

HASAN, Shah *et al.* Factors affecting sow colostrum yield and composition, and their impact on piglet growth and health. **Livestock Science**, Netherlands, v. 227, p. 60-67, July 2019.

HE, Jintian *et al.* Dietary tributyrin supplementation attenuates insulin resistance and abnormal lipid metabolism in suckling piglets with intrauterine growth retardation. **PloS one**, United States, v. 10, n. 8, p. e0136848, Aug. 2015.

HEAD, R. H; BRUCE, N. W.; WILLIAMSON, I. H. More cells might lead to more milk. *In*: BATTERHAM, E. S.; LEESON, J. A. **Manipulating pig production III**. Australia: Australasian Pig Science Association, Victoria, 1991.

HEIMANN, Emilia; Nyman, Margareta; Degerman, Eva. Propionic acid and butyric acid inhibit lipolysis and de novo lipogenesis and increase insulin-stimulated glucose uptake in primary rat adipocytes. **Adipocyte**, United Kingdom, v. 4, n. 2, p. 81-88, Nov. 2014.

HOLM, B. *et al.* Genetic analysis of litter size, parturition length, and birth assistance requirements in primiparous sows using a joint linear-threshold animal model. **Journal of Animal Science**, United States, v. 82, n. 9, p. 2528-2533, Sep. 2004.

HOU, YoungQing *et al.* Dietary supplementation with tributyrin alleviates intestinal injury in piglets challenged with intrarectal administration of acetic acid. **British Journal of Nutrition**, United Kingdom, v. 111, n. 10, p. 1748-1758, Feb. 2014.

HU, Qunbing *et al.* Dietary tributyrin intervention improves the carcass traits, organ indices, and blood biomarker profiles in broilers under the isocaloric diets administration. **Poultry Science**, United States, v. 101, n. 10, p. 102061, Oct. 2022.

HU, Naizhi *et al.* Effect of N-Carbamylglutamate Supplementation on Growth Performance, Jejunal Morphology, Amino Acid Transporters, and Antioxidant Ability of Weaned Pigs. **Animals**, United Kingdom, v. 13, n. 20, p. 3183, 2023.

HUBEI HORWATH BIOTECHNOLOGY. [Estrutura química da tributirina]. Disponível em: http://en.greenfeed.com.cn/product_view.php?id=24 (2024). Acesso em: 15 de Agosto de 202.

IGARASHI, K.; KASHIWAGI, K. Polyamines: mysterious modulators of cellular functions. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, Orlando, v. 271, n. 3, p. 559-564, May 2000.

IGNARRO, Louis J. *et al.* Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, United States, v. 34, n. 6, p. 879-886, Dec. 1999.

JENSEN, Mette Skou; JENSEN, Søren Krogh; JAKOBSEN, Kirsten. Development of digestive enzymes in pigs with emphasis on lipolytic activity in the stomach and pancreas. **Journal of Animal Science**, United States, v. 75, n. 2, p. 437-445, Feb. 1997.

JIN, Chao *et al.* Influence of dietary fat source on sow and litter performance, colostrum and milk fatty acid profile in late gestation and lactation. **Animal Science Journal**, United States, v. 88, n. 11, p. 1768-1778, Nov. 2017.

KAYDEN, Herbert J. *et al.* The monoglyceride pathway of fat absorption in man. **The Journal of Clinical Investigation**, United States, v. 46, n. 11, p. 1695-1703, Nov. 1967.

KENNESSON, Aileen; SINGH, Rani H. Presentation and management of N-acetylglutamate synthase deficiency: a review of the literature. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, United Kingdom, v. 15, n. 1, p. 279, Oct. 2020.

KIM, Sung Woo; WU, Guoyao. Regulatory role for amino acids in mammary gland growth and milk synthesis. **Amino Acids**, Austria, v. 37, n. 1, p. 89-95, May 2009.

KIM, Sung Woo *et al.* Improving efficiency of sow productivity: nutrition and health. **Journal of Animal Science**, United States, v. 87, Suppl. E123-E132, July 2009.

KIM, Sung Woo; EASTER, Robert A. Nutrient mobilization from body tissues as influenced by litter size in lactating sows. **Journal of Animal Science**, United States, v. 79, n. 9, p. 2179-2186, Aug. 2001.

KOKETSU, Yuzo *et al.* Characterization of feed intake patterns during lactation in commercial swine herds. **Journal of Animal Science**, United States, v. 74, n. 6, p. 1202-1210, June 1996.

KRAUSE, B. J.; HANSON, Mark A.; CASANELLO, P. Role of nitric oxide in placental vascular development and function. **Placenta**, United Kingdom, v. 32, n. 11, p. 797-805, Nov. 2011.

KROGH, U. *et al.* Mammary nutrient uptake in multiparous sows fed supplementary arginine during gestation and lactation. **Journal of Animal Science**, United States, v. 95, n. 6, p. 2517-2532, June 2017.

KROGH, Uffe *et al.* A dynamic mammary gland model describing colostrum immunoglobulin transfer and milk production in lactating sows. **Journal of Animal Science**, United States, v. 99, n. 2, p. skab030, Feb. 2021.

LASPIUR, J. Pérez; TROTTIER, Nathalie L. Effect of dietary arginine supplementation and environmental temperature on sow lactation performance. **Livestock Production Science**, Australia, v. 70, n. 1-2, p. 159-165, July 2001.

LE GALL, Maud *et al.* Comparative effect of orally administered sodium butyrate before or after weaning on growth and several indices of gastrointestinal biology of piglets. **British Journal of Nutrition**, United States, v. 102, n. 9, p. 1285-1296, Nov. 2009.

LI, Q.; WANG, Y.; SUN, J. Effects of Dietary Tributyrin on Milk Composition and Colostrum Quality in Lactating Sows. **Animal Nutrition**, China, v. 8, n. 3, p. 152-160, 2022.

LI, Q.; WANG, Y.; SUN, J. Impact of Tributyrin Supplementation on Meat Quality and Fatty Acid Composition in Weaned Piglets. **Animal Nutrition**, China, v. 9, n. 2, p. 145-153, 2023.

LI, Y. X. *et al.* N-carbamylglutamate, a promising functional feed additive in swine production: A review. **Animal Feed Science and Technology**, Netherlands, v. 303, p. 115719, 2023.

LIN, Yan *et al.* Maternal tributyrin supplementation in late pregnancy and lactation improves offspring immunity, gut microbiota, and diarrhea rate in a sow model. **Frontiers in Microbiology**, Switzerland, v. 14, n. 1142174, Apr. 2023.

LIU, Shuai *et al.* Tributyrin administration improves intestinal development and health in pre-weaned dairy calves fed milk replacer. **Animal Nutrition**, China, v. 10, p. 399-411, Sep. 2022.

LIU, X. D. *et al.* Effects of dietary L-arginine or N-carbamylglutamate supplementation during late gestation of sows on the miR-15b/16, miR-221/222, VEGFA and eNOS expression in umbilical vein. **Amino Acids**, Austria, v. 42, p. 2111-2119, 2012.

LU, Yao *et al.* Grb-2-associated binder 1 (Gab1) regulates postnatal ischemic and VEGF-induced angiogenesis through the protein kinase A-endothelial NOS pathway. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, United States, v. 108, n. 7, p. 2957-2962, Feb. 2011.

LUCIANO, Alberto M. *et al.* Progesterone receptor membrane component 1 expression and putative function in bovine oocyte maturation, fertilization, and early embryonic development. **Reproduction**, England, v. 140, n. 5, p. 663, Nov. 2010.

- LUISE, Diana *et al.* Productive and physiological implications of top-dress addition of branched-chain amino acids and arginine on lactating sows and offspring. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, United Kingdom, v. 14, n. 1, p. 40, Mar. 2023.
- MA, Pengpeng; SCHULTZ, Richard M. Histone deacetylase inhibitors enhance oocyte developmental competence. **Biology of Reproduction**, United States, v. 89, n. 2, p. 1-9, 2013.
- MACFARLANE, Sandra; MACFARLANE, George T. Regulation of short-chain fatty acid production. **Proceedings of the Nutrition Society**, United Kingdom, v. 62, n. 1, p. 67-72, Feb. 2003.
- MATEO, R. D. *et al.* Effects of dietary arginine supplementation during gestation and lactation on the performance of lactating primiparous sows and nursing piglets. **Journal of Animal Science**, United States, v. 86, n. 4, p. 827-835, Apr. 2008.
- METZLER-ZEBELI, Barbara U. *et al.* Short-chain fatty acids modulate permeability, motility and gene expression in the porcine fetal jejunum ex vivo. **Nutrients**, Switzerland, v. 14, n. 12, p. 2524, June 2022.
- MURRAY, Robert L. *et al.* Dietary tributyrin, an HDAC inhibitor, promotes muscle growth through enhanced terminal differentiation of satellite cells. **Physiological Reports**, United States, v. 6, n. 10, p. e13706, May 2018.
- MURRAY, Robert L. *et al.* Tributyrin, a butyrate pro-drug, primes satellite cells for differentiation by altering the epigenetic landscape. **Cells**, Switzerland, v. 10, n. 12, p. 3475, Dec. 2021.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Nutrient Requirements of Swine**. 11th Ed. Washington, DC: The National Academies Press, 2012.
- NOBLET, Jean; DOURMAD, Jean-Yves; ETIENNE, M. Energy utilization in pregnant and lactating sows: modeling of energy requirements. **Journal of Animal Science**, United States, v. 68, n. 2, p. 562-572, Feb. 1990.
- OKA, Takami; PERRY, John W. Arginase affects lactogenesis through its influence on the biosynthesis of spermidine. **Nature**, United Kingdom, v. 250, n. 5468, p. 660, Aug. 1974.
- OLMOS-HERNÁNDEZ, A. *et al.* Foetal monitoring, uterine dynamics and reproductive performance in spontaneous farrowings in sows. **Journal of Applied Animal Research**, United Kingdom, v. 33, n. 2, p. 181-185, June 2008.
- PALENCIA, Jorge Y. P. *et al.* Effectiveness of citrulline and N-carbamoyl glutamate as arginine precursors on reproductive performance in mammals: A systematic review. **PLoS One**, United States, v. 13, n. 12, p. e0209569, Dec. 2018.
- PALMA, Mariana *et al.* Tributyrin supplementation in fish and crustacean nutrition: a review. **Reviews in Aquaculture**, Australia, v. 15, n. 2, p. 785-800, Nov. 2022.
- PALMER, Richard MJ; ASHTON, D. S.; MONCADA, S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. **Nature**, United Kingdom, v. 333, n. 6174, p. 664-

666, 1988.

PAPADOPOULOS, Georgios A. *et al.* Risk factors associated with postpartum dysgalactia syndrome in sows. **The Veterinary Journal**, United Kingdom, v. 184, n. 2, p. 167-171, May 2010.

PELTONIEMI, Olli. A. T. *et al.* Farrowing complications increase stillborn rate and neonatal mortality in the pig. **Reproduction in Domestic Animals**, United Kingdom, v. 49, p. 39-39, Sep. 2014.

PELUSO, John J. Multiplicity of progesterone's actions and receptors in the mammalian ovary. **Biology of Reproduction**, United States, v. 75, n. 1, p. 2-8, July 2006.

PELUSO, John J.; ROMAK, Jonathan; LIU, Xiufang. Progesterone receptor membrane component-1 (PGRMC1) is the mediator of progesterone's antiapoptotic action in spontaneously immortalized granulosa cells as revealed by PGRMC1 small interfering ribonucleic acid treatment and functional analysis of PGRMC1 mutations. **Endocrinology**, United States, v. 149, n. 2, p. 534-543, Feb. 2008.

QUESNEL, Hélène; FARMER, Chantal; DEVILLERS, Nicolas. Colostrum intake: Influence on piglet performance and factors of variation. **Livestock Science**, Netherlands, v. 146, n. 2-3, p. 105-114, July 2012.

RAMAEKERS, Peter; KEMP, Bas; VAN DER LENDE, T. Progenos in sows increases number of piglets born. **Journal of Animal Science**, United States, v. 84, Jan. 2006.

REBHOLZ, Sandra L. *et al.* Dietary fat impacts fetal growth and metabolism: uptake of chylomicron remnant core lipids by the placenta. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, United States, v. 301, n. 2, p. E416-E425, May 2011.

REGNAULT, Timothy R. H. *et al.* The relationship between transplacental O₂ diffusion and placental expression of PIGF, VEGF and their receptors in a placental insufficiency model of fetal growth restriction. **The Journal of Physiology**, United Kingdom, v. 550, n. 2, p. 641-656, July 2003.

REZAEI, Reza *et al.* Amino acids and mammary gland development: nutritional implications for milk production and neonatal growth. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, United Kingdom, v. 7, p. 1-22, Apr. 2016.

REZAEI, Reza; GABRIEL, Ana San; WU, Guoyao. Dietary supplementation with monosodium glutamate enhances milk production by lactating sows and the growth of suckling piglets. **Amino Acids**, Austria, v. 54, n. 7, p. 1055-1068, July 2022.

ROHE, Hannah J. *et al.* PGRMC1 (progesterone receptor membrane component 1): a targininaetable protein with multiple functions in steroid signaling, P450 activation and drug binding. **Pharmacology & Therapeutics**, United States, v. 121, n. 1, p. 14-19, Jan. 2009.

ROSERO, David S. *et al.* Impact of dietary lipids on sow milk composition and balance of essential fatty acids during lactation in prolific sows. **Journal of Animal Science**, United States, v. 93, n. 6, p. 2935-2947, June 2015.

ROSETO, David S., *et al.* Essential fatty acid supplementation during lactation is required to maximize the milk fat content in multiparous sows. **Journal of Animal Science**, United States, v. 94, n. 3, p. 1112-1122, Mar. 2016.

ROSSELLI, Marinella; KELLER, R. J.; DUBEY, Raghendra K. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. **Human Reproduction Update**, United Kingdom, v. 4, n. 1, p. 3-24, Jan./Feb. 1998.

SCHEPPACH, Wolfgang; WEILER, Frank. The butyrate story: old wine in new bottles? **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, United States, v. 7, n. 5, 563-567, Sep. 2004.

SILVA, Bruno A. N. Nutrição de fêmeas suínas de alta performance reprodutiva nos trópicos. **Revista Suino & Cia**, Paulínia, v. 6, n. 37, p. 10-35, 2010.

SOLÀ-ORIOL, D.; GASA, J. Feeding strategies in pig production: Sows and their piglets. **Animal Feed Science and Technology**, Netherlands, v. 233, p. 34-52, Nov. 2017.

SOTIRA, Stefania *et al.* Effects of Tributyrin Supplementation on Growth Performance, Insulin, Blood Metabolites and Gut Microbiota in Weaned Piglets. **Animals**, Basel, v. 10, n. 4, p. 726, Apr. 2020.

SZENTIRMAI, Éva, *et al.* Butyrate, a metabolite of intestinal bacteria, enhances sleep. **Scientific Reports**, United Kingdom, v. 9.1, p. 7035, May 2019.

THEIL, Peter Kappel. Transition feeding of sows. *In*: FARMER, Chantal. **The gestating and lactating sow**. Wageningen Academic Publishers, 2015. p. 415-424.

THEIL, Peter Kappel *et al.* Feeding the modern sow to sustain high productivity. **Molecular Reproduction and Development**, United States, v. 90, n. 7, p. 517-532, July 2023.

TIAN, L. *et al.* The effect of maternal obesity on fatty acid transporter expression and lipid metabolism in the full-term placenta of lean breed swine. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, United Kingdom, v. 102, n. 1, p. e242-e253, 2018.

TOKACH, M. D. *et al.* Nutrient requirements of the modern high-producing lactating sow, with an emphasis on amino acid requirements. **Animal**, United Kingdom, v. 13, n. 12, p. 2967-2977, Dec. 2019.

TROTTIER, N. L.; JOHNSTON, L. J.; DE LANGE, C. F. M. Applied amino acid and energy feeding of sows. *In*: FARMER, Chantal. **The gestating and lactating sow**. Wageningen Academic Publishers, 2015. p. 99-106.

TUCHMAN, Mendel *et al.* N-carbamylglutamate Markedly Enhances Ureagenesis in N-acetylglutamate Deficiency and Propionic Acidemia as Measured by Isotopic Incorporation and Blood Biomarkers. **Pediatric Research**, New York, v. 64, n. 2, p. 213-217, Aug. 2008.

VALDÉS, G.; CORTHORN, J. The angiogenic and vasodilatory utero-placental network. **Placenta**, United Kingdom, v. 32, p. S170-S175, Mar. 2011.

VAN DE WOUW, Marcel *et al.* Microbiota-gut-brain axis: modulator of host metabolism and appetite. **The Journal of nutrition**, United States, v. 147, n. 5, p. 727-745, May 2017.

VAN DE WOUW, Marcel *et al.* Short chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress induced brain gut axis alterations. **The Journal of Physiology**, United Kingdom, v. 596, n. 20, p. 4923-4944, Oct. 2018.

VIEIRA, Eloísa Helena Mendes *et al.* Dietary supplementation of sodium butyrate for mixed-parity sows during lactation. **Livestock Science**, Netherlands, v. 232, p. 103915, Feb. 2020.

WANG, Jianping *et al.* Dietary tributyrin improves reproductive performance, antioxidant capacity, and ovary function of broiler breeders. **Poultry Science**, United States, v. 100, n. 11, p. 101429, Nov. 2021.

WU, Guoyao. Amino acids: Metabolism, functions, and nutrition. **Amino Acids**, Austria, v. 37, p. 1-17, Mar. 2009.

WU, Guoyao *et al.* Amino acid nutrition in animals: protein synthesis and beyond. **Annual Review of Animal Biosciences**, United States, v. 2, n. 1, p. 387-417, Feb. 2014.

WU, Guoyao *et al.* Arginine nutrition in development, health and disease. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, United States, v. 3, n. 1, p. 59-66, Jan. 2000.

WU, Guoyao *et al.* Board-invited review: Arginine nutrition and metabolism in growing, gestating, and lactating swine. **Journal of Animal Science**, United States, v. 96, n. 12, p. 5035-5051, Dec. 2018.

WU, Guoyao *et al.* Maternal nutrition and fetal development. **The Journal of Nutrition**, United States, v. 134, n. 9, p. 2169-2172, Sep. 2004.

WU, Guoyao *et al.* Board-invited review: intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences. **Journal of Animal Science**, United States, v. 84, n. 9, p. 2316-2337, Sep. 2006.

WU, Guoyao *et al.* Important roles for the arginine family of amino acids in swine nutrition and production. **Livestock Science**, Netherlands, v. 112, n. 1-2, p. 8-22, Oct. 2007.

WU, Guoyao. Functional amino acids in growth, reproduction, and health. **Advances in Nutrition**, United States, v. 1, n. 1, p. 31-37, Nov. 2010.

WU, Guoyao; KNABE, Darrell A.; KIM, Sung Woo. Arginine nutrition in neonatal pigs. **The Journal of Nutrition**, United States, v. 134, n. 10, p. 2783S-2790S, Oct. 2004.

WU, Guoyao; MORRIS JR, Sidney M. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. **Biochemical Journal**, United Kingdom, v. 336, n. 1, p. 1-17, Nov. 1998.

WU, X. *et al.* Effect of dietary argininine and N-carbamoylglutamate supplementation on reproduction and gene expression of eNOS, VEGFA and PlGF1 in placenta in late pregnancy of sows. **Animal Reproduction Science**, Australia, v. 132, n. 3-4, p. 187-192, June 2012.

WU, Xin *et al.* Acute and sub-acute oral toxicological evaluations and mutagenicity of N-carbamylglutamate (NCG). **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, United States, v. 73, n. 1, p. 296-302, Oct. 2015.

WU, Xin *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**, Austria, v. 39, p. 831-839, Aug. 2010.

XIAO, Liang *et al.* Arginine, N-carbamylglutamate, and glutamine exert protective effects against oxidative stress in rat intestine. **Animal Nutrition**, China, v. 2, n. 3, p. 242-248, Sep. 2016.

YU, Linchao *et al.* Butyrate, but not propionate, reverses maternal diet-induced neurocognitive deficits in offspring. **Pharmacological Research**, United States, v. 160, p. 105082, Oct. 2020.

ZENG, Xiangfang *et al.* Oral administration of N-carbamylglutamate might improve growth performance and intestinal function of suckling piglets. **Livestock Science**, Netherlands, v. 181, p. 242-248, Sep. 2015.

ZHANG, B. *et al.* Effect of Dietary N-Carbamylglutamate Levels on Reproductive Performance of Gilts. **Reproduction in Domestic Animals**, United Kingdom, v. 49, n. 5, p. 740-745, July 2014.

ZHANG, Lin *et al.* Butyrate in energy metabolism: there is still more to learn. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, United States, v. 32, n. 3, p. 159-169, Jan. 2021.

ZHANG, Hao *et al.* Dietary L-arginine or N-Carbamylglutamate alleviates colonic barrier injury, oxidative stress, and inflammation by modulation of intestinal microbiota in intrauterine growth-retarded suckling lambs. **Antioxidants**, Switzerland, v. 11, n. 11, p. 2251, Nov. 2022.

ZHAO, X. M. *et al.* Effect of dietary protein and energy intake on embryonic survival and gene expression in the uterine endometrium of early pregnant gilts. **Animal**, Basel, v. 16, n. 6, p. 100540, June 2022.

ZHE, Li *et al.* Impact of dietary fat levels and fatty acid composition on milk fat synthesis in sows at peak lactation. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, United Kingdom, v. 14, n. 1, p. 42, Mar. 2023.

ZHU, Jinlong *et al.* Maternal N-carbamylglutamate supplementation during early pregnancy enhances embryonic survival and development through modulation of the endometrial proteome in gilts. **The Journal of Nutrition**, United States, v. 145, n. 10, p. 2212-2220, Oct. 2015.

ZYGMUNT, Marek *et al.* Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, Ireland, v. 110, p. S10-S18, Sep. 2003.

SEGUNDA PARTE - ARTIGOS

ARTIGO 1 - SUPLEMENTAÇÃO DE N-CARBAMILGLUTAMATO PARA FÊMEAS SUÍNAS GESTANTES E LACTANTES ALTERA A FISIOLOGIA E MELHORA O DESEMPENHO DE FÊMEAS E LEITÕES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Artigo elaborado segundo as normas da UFLA
(Versão preliminar)

Thais Oliveira Silva*, Márvio Lobão Teixeira de Abreu*

*Departamento de Zootecnia, Universidade Federal de Lavras, Lavras, MG, Brazil, 37200-900.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal de Ensino Superior (CAPES), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Animal – CNPq (INCT-CNPq).

RESUMO

O objetivo foi conduzir uma revisão sistemática para buscar esclarecer os efeitos da suplementação de N-carbamilglutamato (NCG) em matrizes gestantes e lactantes sobre os níveis de expressão gênica, parâmetros bioquímicos sanguíneos, desempenho reprodutivo das fêmeas suínas e desempenho dos leitões. Em março de 2024, uma pesquisa *online* e uma busca sistemática foram realizadas nos seguintes bancos de dados: *Embase*, *PubMed*, *Science Direct*, *Scopus*, e *Web of Science*. As combinações de palavras-chave utilizadas foram: *sow and NCG*, *sow and n-carbamylglutamate*; *sow and NCG and gestation*; *sow and NCG and lactation*; *sow and n-carbamylglutamate and gestation*; *sow and n-carbamylglutamate and lactation*. Foram

selecionados sete artigos científicos, de acordo com critérios pré-estabelecidos. Dos sete artigos, cinco mensuraram os níveis de expressão de genes relacionados ao NCG, em todos os estudos houve o aumento da expressão de pelo menos um gene avaliado, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Também foi avaliado em seis estudos, parâmetros bioquímicos sanguíneos hormonais e não foi observado diferença significativa para esses hormônios. Também houve a avaliação de parâmetros bioquímicos sanguíneos não hormonais, em quatro dos estudos utilizados. Em todos esses estudos, foi encontrado pelo menos uma diferença significativa. Ademais, foram avaliados o desempenho reprodutivo das fêmeas suínas e o desempenho dos leitões em todos os sete estudos e pôde ser observado em pelo menos um dos trabalhos que a suplementação com o NCG ocasionou no aumento do peso placentário, eficiência placentária, número de fetos e fetos viáveis por leitegada, sobrevivência fetal, aumento do líquido amniótico e diminuição da mortalidade embrionária. Em relação aos leitões também foi observado o aumento do número de leitões nascidos por leitegada, número de nascidos vivos por leitegada, do peso médio dos nascidos e nascidos vivos, peso da leitegada, redução dos natimortos por leitegada e do coeficiente de variação de peso ao nascimento. Os resultados encontrados sofreram alterações, segundo o período e nível de suplementação, categoria, ordem de parto e genética das fêmeas suínas. Em vista disso, mais estudos são necessários para estabelecer o período e o nível de suplementação ideal, adequando esse fator à categoria, ordem de parto e genética utilizada.

Palavras-chave: gestação; lactação; NCG; nutrição funcional; suínos.

ABSTRACT

The objective was to conduct a systematic review to clarify the effects of N-carbamylglutamate (NCG) supplementation in pregnant and lactating sows on gene expression levels, blood biochemical parameters, reproductive performance of sows, and piglet performance. In March 2024, an online search and a systematic search were performed in the following databases: Embase, PubMed, Science Direct, Scopus, and Web of Science. The keyword combinations used were: sow and NCG, sow and n-carbamylglutamate; sow and NCG and gestation; sow and NCG and lactation; sow and n-carbamylglutamate and gestation; sow and n-carbamylglutamate and lactation. Seven scientific articles were selected according to previously established criteria. Of the seven articles, five measured the expression levels of genes related to NCG; in all studies, there was an increase in the expression of at least one gene evaluated, such as

vascular endothelial growth factor (VEGF). Hormonal blood biochemical parameters were also evaluated in six studies, and no significant difference was observed for these hormones. Non-hormonal blood biochemical parameters were also evaluated in four of the studies used. In all of these studies, at least one significant difference was found. Furthermore, the reproductive performance of sows and the performance of piglets were evaluated in all seven studies, and it was observed in at least one of the studies that supplementation with NCG resulted in an increase in placental weight, placental efficiency, number of fetuses and viable fetuses per litter, fetal survival, increased amniotic fluid, and decreased embryonic mortality. In relation to piglets, an increase in the number of piglets born per litter, number of live births per litter, average weight of piglets born and live births, litter weight, reduction in stillbirths per litter and the coefficient of variation of birth weight were also observed. The results found changed according to the period and level of supplementation, category, birth order and genetics of the female pigs. In view of this, further studies are needed to establish the ideal period and level of supplementation, adapting this factor to the category, birth order and genetics used.

Keywords: gestation; lactation; NCG; functional nutrition; swine.

1 INTRODUÇÃO

A seleção genética contribuiu para a melhoria do desempenho das fêmeas suínas atuais, trazendo o aumento do número de leitões nascidos e desmamados/fêmea/ano (Reproto, 2020). As fêmeas suínas hiperprolíficas produzem grande quantidade de leitões, mas essa alta produtividade pode resultar em leitões de baixa viabilidade, resultantes da maior lotação intrauterina, que requerem maior atenção, sendo parte dos problemas advindos das matrizes atuais. Além disso, durante a fase de lactação, o aumento da carga metabólica dessas fêmeas pode levar à perda excessiva de peso da matriz e também à diminuição da produção de leite (Berchieri-Ronchi *et al.*, 2011; Ahmed *et al.*, 2013). As fêmeas suínas hiperprolíficas são mais exigentes nutricionalmente e mais sensíveis à possíveis desafios alimentares (Cabral *et al.*, 2016). O apetite dessas fêmeas e a capacidade de ingestão de alimento muitas vezes não atende suas necessidades nutricionais e isso requer dietas mais elaboradas e nutritivas (Yagüe, 2019). A nutrição materna, tanto na fase de gestação quanto na lactação, é um dos principais fatores que interferem na sobrevivência, no desenvolvimento e no crescimento dos leitões.

Nesse contexto, o uso de nutrientes funcionais na dieta de matrizes suínas, como os aminoácidos, tem sido amplamente estudado, devido às suas participações em vias metabólicas

importantes. Dentre esses, destaca-se a arginina, que desempenha função fundamental na regulação do metabolismo de nitrogênio durante períodos de alta demanda metabólica, como a gestação e a lactação (Wu *et al.*, 2007). Além disso, a arginina tem sido associada ao aumento da vascularização dos tecidos, o que pode resultar em maior suprimento de nutrientes para os fetos e leitões (Wu *et al.*, 2018). No entanto, a arginina apresenta algumas limitações, como a sua meia-vida biológica curta, além ser altamente degradada pela arginase (Wu *et al.*, 2004; Ye *et al.* 2017; Palência *et al.*, 2018) e também por possuir um elevado custo, o que fundamenta o uso de alternativas como o N-carbamilglutamato (NCG), que é um precursor da síntese de arginina no organismo. Dessa forma, o NCG pode ser utilizado como uma alternativa ao uso do aminoácido industrial arginina.

Em síntese, o NCG é um composto sintético que atua como um ativador da enzima CPS1, uma peça-chave no ciclo da ureia (Zhang *et al.*, 2013). Isso pode apresentar implicações importantes na nutrição de matrizes suínas gestantes e lactantes. Alguns estudos investigaram os efeitos da suplementação de NCG para fêmeas suínas gestantes e lactantes sobre a expressão gênica, parâmetros bioquímicos sanguíneos e desempenho (Feng *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2012). Esses estudos sugerem que o NCG pode gerar respostas fisiológicas, que por consequência influenciam o desempenho das fêmeas e leitões, aumentando o peso dos leitões ao nascimento e o número de nascidos vivos. Entretanto, esses efeitos ainda não estão completamente esclarecidos, o que faz com que sejam necessárias mais informações acerca do metabolismo desse composto.

A compreensão desses mecanismos fisiológicos e produtivos pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias nutricionais mais eficientes na suinocultura. Em vista disso, o objetivo foi conduzir uma revisão sistemática para esclarecer os efeitos da suplementação de NCG em matrizes gestantes e lactantes sobre a expressão de genes relacionados à reprodução, parâmetros bioquímicos sanguíneos e o desempenho reprodutivo das fêmeas suínas e desempenho dos leitões.

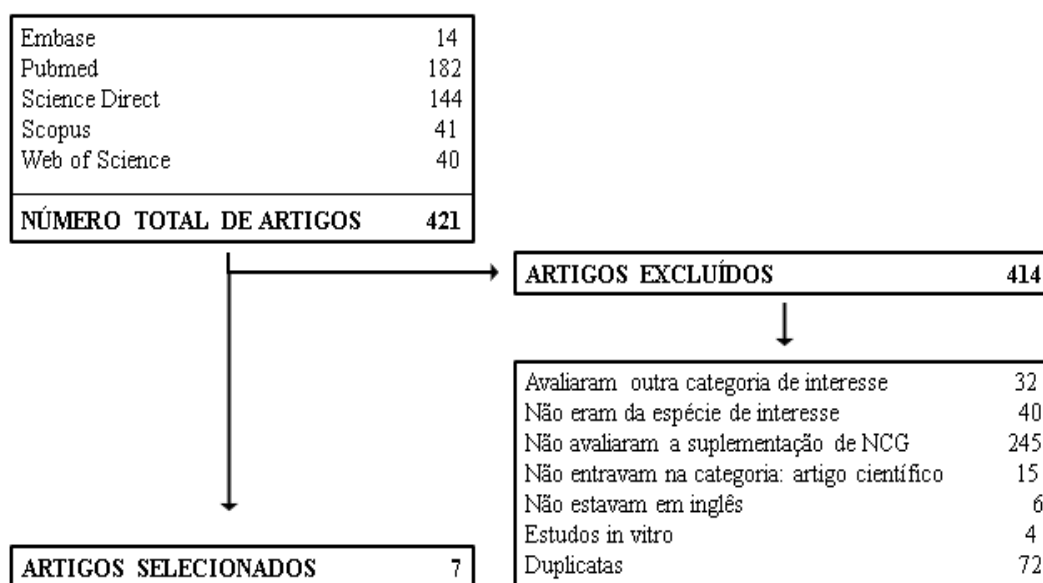
2 MATERIAL E MÉTODOS

Estratégia de busca

Em março de 2024, uma pesquisa online foi realizada e uma busca sistemática foi realizada por dois autores, nos seguintes bancos de dados: *Embase*, *PubMed*, *Science Direct*, *Scopus*, e *Web of Science*. As combinações de palavras-chave utilizadas foram: *sow and NCG*;

sow and n-carbamylglutamate; sow and NCG and gestation; sow and NCG and lactation; sow and n-carbamylglutamate and gestation; sow and n-carbamylglutamate and lactation. O resumo das buscas a partir das combinações de palavras-chave está apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma: Pesquisa de artigos.



Combinações de palavras-chave utilizadas: *sow and NCG*, *sow and n-carbamylglutamate*; *sow and NCG and gestation*; *sow and NCG and lactation*; *sow and n-carbamylglutamate and gestation*; *sow and n-carbamylglutamate and lactation*.

Seleção e exclusão dos artigos

Estudos que avaliaram o efeito da suplementação de NCG em fêmeas suínas em estágio de gestação e/ou lactação, independente das variáveis analisadas, foram selecionados. Não houve restrição de data na busca.

Os estudos foram excluídos de acordo com os seguintes critérios: artigos em que se avaliou outra categoria do sistema de produção de suínos, que não fossem fêmeas em fase gestação e/ou lactação; artigos que avaliaram a suplementação de NCG em outras espécies de animais; artigos que não avaliaram a suplementação de NCG; publicações relacionadas a livros, trabalhos de conclusão de curso, artigos de revisão de literatura e trabalhos publicados em anais de eventos; artigos publicados em outro idioma que não fosse em inglês; e estudos realizados *in vitro*. Estudos encontrados em diferentes bancos de dados foram considerados duplicatas e, portanto, excluídos.

Em caso de dúvidas em relação a seleção de algum artigo, outros pesquisadores da área

foram consultados para que esses materiais fossem revisados e discutidos a fim de chegar a uma conclusão sobre a seleção ou exclusão do mesmo. A Tabela 1 apresenta o resumo dos artigos selecionados.

Critérios de qualidade dos estudos

Os critérios foram adaptados com base em outras revisões sistemáticas de Ferreira *et al.* (2013) e Pereira *et al.* (2011) e na experiência do autor.

Os parâmetros usados foram os seguintes:

(A) Dieta isonitrogenada: estudos que não relataram claramente ou não isonitrogenaram as dietas receberam pontuação 1, ensaios que isonitrogenaram a dieta recebeu pontuação 2;

(B) Tamanho da amostra: estudos que utilizaram até 19 fêmeas por tratamento receberam pontuação 1 e estudos que utilizaram a partir de 20 fêmeas por tratamento receberam pontuação 2.

(C) Caracterização ambiental: ensaios que não mencionaram parâmetros ambientais, receberam pontuação 2 e aqueles que não mencionaram receberam pontuação 0.

(D) Ensaios que avaliaram apenas uma categoria receberam pontuação 1 e ensaios que avaliaram ao menos um parâmetro nas duas categorias (gestantes e lactantes) receberam pontuação 2.

(E) Caracterização de expressão gênica: ensaios que não avaliaram expressão gênica, receberam pontuação 0 e ensaios que realizaram essas análises, receberam pontuação 2.

(F) Caracterização do microbioma fecal: ensaios que não avaliaram o microbioma fecal receberam pontuação 0, ensaios que caracterizaram microbioma fecal das fêmeas suínas, receberam pontuação 2. O escore máximo de pontuação foi de 14 pontos, sendo que os escores de pontuação dos estudos estão apresentados na Tabela 2.

3 RESULTADOS

Característica dos estudos selecionados

Foram selecionados sete estudos na forma de artigos científicos com dados originais, sendo que a pontuação máxima de 14 pontos não foi atribuída a nenhum estudo. A maior pontuação foi atribuída ao estudo de Feng *et al.* (2022), com escore de 8 pontos e a menor pontuação foi obtida pelo estudo de Zhu *et al.* (2015), que obteve escore de 5 pontos.

Em 85,7% dos estudos (seis artigos), as fêmeas utilizadas foram descritas como oriundas do cruzamento entre duas ou mais raças, caracterizando-as como animais híbridos e em apenas um estudo foram utilizadas fêmeas da raça Yorkshire. As raças utilizadas nos cruzamentos foram: Yorkshire, Landrace, Large White e Duroc. Em 28,57% dos estudos (dois artigos) foram utilizadas somente matrizes de primeira ordem de parto, recebendo a suplementação enquanto ainda marrãs; nos demais estudos, as fêmeas utilizadas foram de ordem de parto de 1 a 5, utilizando mais de uma ordem de parto no mesmo experimento.

Em relação a categoria, 85,7% dos estudos (seis artigos) forneceram a suplementação de NCG apenas para fêmeas gestantes e 14,3% (um artigo) suplementaram em ambas as categorias. Sobre o momento da suplementação de NCG nas fases de gestação e lactação, pôde-se observar que nos estudos que avaliaram a gestação, 33,3% realizaram a suplementação no terço inicial (até 28 dias), 33,3% realizaram a suplementação no terço final (a partir de 85 dias) e 33,3% realizaram a suplementação durante todo o período gestacional; no estudo em que avaliou matrizes na fase de lactação, a suplementação foi realizada durante todo o período lactacional, ou seja, do início da lactação (parto) até o desmame, que ocorreu aos 21 dias.

Em relação ao nível de suplementação de NCG, 57,14% dos estudos (quatro artigos) avaliaram apenas um nível de suplementação (0,1%); em 28,57% dos estudos (dois artigos) também avaliaram um nível de suplementação de NCG, sendo ele 0,05%; em um estudo foi avaliado quatro níveis de suplementação: 0,05%, 0,10%, 0,15% e 0,20%.

Em 42,85% dos estudos (três artigos) foi realizado a isonitrogenação da dieta dos tratamentos que não receberam suplementação de NCG, sendo que desses, um estudo de Liu *et al.* (2012) utilizou farelo de trigo para isonitrogenar a dieta; os outros dois estudos de Wu *et al.* (2012) e Zhang *et al.* (2014) não especificaram. Os demais estudos, que representam 57,14% dos artigos selecionados, não isonitrogenaram o tratamento controle ou não especificaram.

A expressão gênica foi avaliada na maioria dos estudos (71,42%) e em três diferentes tecidos, sendo que um estudo avaliou a expressão de genes no endométrio Zhu *et al.* (2015), em outro foi avaliado na veia umbilical Liu *et al.* (2012) e em três estudos avaliou-se a expressão de genes na placenta (Wu *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2014; Cai *et al.*, 2018). Foram avaliados genes que influenciam na síntese de óxido nítrico e no crescimento placentário e fetal, sendo esses: fator de crescimento endotelial vascular (VEGF); angiopoietina-2 (ANG -2); óxido nítrico induzível (iNOS); óxido nítrico sintetase (eNOS); fator de crescimento placentário-1 (PLGF-1) e receptor de progesterona endometrial do componente de membrana-1 PGRMC-1.

Em 85,71% dos estudos selecionados foi realizado algum tipo de mensuração de parâmetros sanguíneos hormonais, sendo insulina, estradiol, progesterona e cortisol. Em

57,14% dos estudos, os autores avaliaram parâmetros sanguíneos bioquímicos não hormonais como, ureia, proteína total, albumina e óxido nítrico sintetase (eNOS).

O fornecimento diário de ração para as fêmeas foi discriminado em 71,42% dos estudos, sendo que os demais não apresentaram esses dados. Em relação à qualidade da leitegada, apenas 14,28% dos estudos não apresentaram nenhum dado sobre a qualidade da leitegada. Em 71,42% dos estudos (cinco artigos) avaliaram algum parâmetro de condição corporal das fêmeas (peso ou espessura de toucinho). No estudo que foi avaliado fêmeas lactantes, os autores não avaliaram parâmetros de condição corporal das matrizes. Em 100% dos estudos foi avaliado algum parâmetro relacionado ao desempenho reprodutivo das matrizes suínas, como o peso placentário, o número de fetos e a mortalidade embrionária.

Principais resultados dos estudos selecionados

Nesta revisão foram relatados a expressão gênica relacionada a reprodução das fêmeas, os parâmetros bioquímicos sanguíneos, o desempenho reprodutivo das fêmeas suínas e o desempenho dos leitões relacionados à fisiologia e ao metabolismo do NCG, que foram os parâmetros encontrados nos estudos selecionados.

Expressão gênica

Os resultados de expressão gênica foram apresentados na Tabela 3. Dos sete estudos selecionados, em cinco 71,42% os autores avaliaram o efeito do NCG sobre a expressão gênica de proteínas, incluindo: VEGF; ANG -2; iNOS; eNOS; PLGF-1 e PGRMC1. Essas proteínas foram avaliadas em diferentes tecidos, sendo a veia umbilical, a placenta e o endométrio.

Em relação aos parâmetros avaliados, três estudos observaram aumento na expressão de VEGF com a suplementação de NCG na fase de gestação (Liu *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2012 e Zhang *et al.*, 2014). A ANG -2 foi avaliada apenas por Zhang *et al.* (2014), o qual verificou aumento significativo na expressão dessa proteína quando o NCG foi suplementado. O iNOS também apresentou um aumento significativo, quando as fêmeas foram suplementadas com NCG (Zhu *et al.*, 2015). Sobre a expressão de eNOS, a maioria dos autores verificaram a expressão dessa variável, sendo estes: Liu *et al.* (2012), Zhang *et al.* (2014), Zhu *et al.* (2015) e Cai *et al.* (2018). Liu *et al.* (2012), observaram a redução da expressão desses genes (eNOS) quando as fêmeas foram suplementadas com NCG, entretanto todos os outros autores obtiveram como resultado o aumento significativo do eNOS em fêmeas suplementadas com NCG.

Wu *et al.* (2012) e Zhang *et al.* (2014) avaliaram a expressão de PLGF-1 e observaram o aumento na concentração desse fator de crescimento com a suplementação de NCG. Cai *et al.* (2018) avaliaram a expressão de PGRMC1 e tiveram como resultado o aumento da expressão desse gene quando as fêmeas suínas foram suplementadas com NCG do dia 1 ao 28 de gestação.

Parâmetros bioquímicos sanguíneos

Dos sete artigos selecionados, 85,71% (seis) mensuraram algum hormônio no plasma sendo o resumo dos resultados apresentados na Tabela 4. Foi observado que a suplementação com o NCG não interferiu nos níveis plasmáticos de nenhum dos hormônios avaliados, como insulina, estradiol, progesterona e cortisol. Além dos hormônios, também foram avaliados em quatro estudos (57,14%), alguns parâmetros bioquímicos sanguíneos importantes, como glicose, albumina, proteína total, ureia, angiopoietina-2 (ANG-2), óxido nítrico sintetase (eNOS), óxido nítrico (NO), óxido nítrico indutível (iNOS), fator de crescimento placentário (PLGF), fator de crescimento placentário 1 (PLGF-1), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fósforo (Tabela 5).

Os níveis de glicose, albumina e proteína total não foram alterados pela suplementação com o NCG, independentemente da quantidade suplementada ou do período de suplementação. No estudo realizado por Zhang *et al.* (2014), as concentrações de ureia e de ANG-2 tiveram aumento significativo, em que o NCG foi suplementado por todo o período gestacional. Nos demais estudos, a ureia e a ANG-2 não foram avaliadas.

A concentração de eNOS foi avaliada por Wu *et al.* (2012) e Liu *et al.* (2012), sendo que no primeiro estudo houve diminuição significativa dos eNOS e no estudo de Liu *et al.* (2012) essa concentração não sofreu nenhuma alteração com a suplementação de NCG. Além disso, Wu *et al.*, (2012) e Zhu *et al.* (2015) observaram o aumento significativo da concentração de NO. Wu *et al.* (2012) observaram aumento significativo na concentração de iNOS.

Zhang *et al.* (2014) foi o único estudo que avaliou o PLGF sanguíneo em fêmeas suínas gestantes, sendo observado aumento em sua concentração quando essas fêmeas foram suplementadas com NCG. Wu *et al.* (2012) observaram aumento de PLGF-1 com a suplementação do composto. Liu *et al.* (2012) e Wu *et al.* (2012) não encontraram nenhuma diferença para VEGF. Entretanto Zhang *et al.* (2014) observaram um aumento significativo nas concentrações sanguíneas VEGF, quando ocorreu a suplementação com NCG. Os níveis de fósforo foram avaliados somente por Liu *et al.* (2012), que observaram aumento significativo

em sua concentração.

Desempenho reprodutivo das fêmeas suínas e desempenho das fêmeas e leitões

Dos sete estudos selecionados, todos avaliaram o efeito do NCG sobre parâmetros relacionados ao desempenho reprodutivo das fêmeas suínas e também ao desempenho dos leitões. Os parâmetros reprodutivos avaliados foram: peso placentário, avaliado em três estudos (42,85%); eficiência placentária e número de fetos e fetos viáveis por leitegada, avaliados em apenas um estudo (14,29%); mortalidade embrionária, avaliado em dois estudos (28,57%); sobrevivência fetal e volume do líquido amniótico, avaliados em apenas um estudo (14,29%).

No estudo de Feng *et al.* (2022), não foi observado diferença para o peso placentário, porém Zhang *et al.* (2014) e Zhu *et al.* (2018) verificaram aumento significativo dessas variáveis, quando as fêmeas gestantes foram suplementadas com o NCG. Zhang *et al.* (2014) também constataram que ao suplementar as fêmeas suínas com o NCG a eficiência placentária foi melhor. Zhu *et al.* (2018), observaram o aumento do número de fetos e fetos viáveis por leitegada e também a diminuição da mortalidade embrionária, quando as fêmeas gestantes foram suplementadas com NCG. Feng *et al.* (2018) constataram aumento na sobrevivência fetal com a suplementação de NCG e Zhu *et al.* (2015) observaram aumento do volume do líquido amniótico. Esses resultados estão sumarizados na Tabela 6.

Foram avaliados parâmetros relacionados ao desempenho dos leitões, sendo o número de leitões nascidos por leitegada e o número de leitões nascidos vivos por leitegada, avaliados em seis estudos (85,71 %); o peso médio dos nascidos, o peso médio dos nascidos vivos e o peso da leitegada, avaliados em cinco dos estudos (71,42%), natimortos por leitegada, avaliado em três estudos (42,85%) e o coeficiente de variação do peso ao nascimento avaliado em dois estudos (28,57%).

Apenas Cai *et al.* (2018) observaram aumento no número de leitões nascidos por leitegada, quando as fêmeas foram suplementadas do dia 1 ao dia 28 de gestação. Zhang *et al.* (2014), Cai *et al.* (2018) e Feng *et al.* (2022) verificaram que o NCG, quando suplementado para fêmeas em gestação, é capaz de aumentar o número de leitões nascidos vivos, entretanto Liu *et al.* (2012) e Wu *et al.* (2012) não observaram esse resultado com a suplementação na dieta de fêmeas gestantes e Feng *et al.* (2018) também não obtiveram esse resultado com a suplementação de NCG para fêmeas gestantes e lactantes. Em relação ao peso médio dos leitões nascidos, Zhang *et al.* (2014) constataram que o NCG pode aumentar significativamente esses números quando esse composto foi fornecido para as fêmeas gestantes durante todo o período

gestacional, entretanto Liu *et al.* (2012), Wu *et al.* (2012), Cai *et al.* (2018) e Feng *et al.* (2022) não obtiveram diferenças significativas para essa variável. Somente Feng *et al.* (2022) suplementaram as fêmeas por toda a gestação, Liu *et al.* (2012), Wu *et al.* (2012) e Cai *et al.* (2018), forneceram o NCG em apenas alguns períodos gestacionais.

Liu *et al.* (2012), Wu *et al.* (2012) e Zhang *et al.* (2014) observaram aumento do peso médio dos leitões nascidos vivos quando as fêmeas suínas foram suplementadas com NCG, todavia, Cai *et al.* (2018) e Feng *et al.* (2022) não observaram efeitos da suplementação para essa variável. Feng *et al.*, (2018) e Feng *et al.*, (2022), verificaram que o peso da leitegada aumentou com a suplementação, mas Liu *et al.*, (2012), Zhang *et al.*, (2014) e Cai *et al.*, (2018) não observaram quaisquer efeitos. No estudo de Liu *et al.*, (2012) foi possível observar a redução do número de natimortos por leitegada, mas Zhang *et al.*, (2014) e Cai *et al.*, (2018) não observaram diferença quando as fêmeas foram suplementadas com o NCG. Feng *et al.*, (2018) e Feng *et al.*, (2022) avaliaram o coeficiente de variação do peso ao nascimento, sendo que Feng *et al.*, (2018) não observaram diferença com a suplementação, mas Feng *et al.*, (2022) constataram que o NCG é capaz de reduzir essa medida de dispersão. Esses resultados estão sumarizados na Tabela 7.

4 DISCUSSÃO

Revisões sistemáticas permitem uma visão mais abrangente dos resultados dos estudos sobre um determinado tema ao longo dos anos. Essas avaliações permitem chegar a conclusões que não seriam possíveis avaliando um estudo de forma isolada. Isso contribui para novas respostas e questionamentos científicos sobre o assunto.

O tamanho de amostra, a caracterização ambiental e a randomização incluem alguns dos critérios definidos para avaliar a qualidade dos artigos. O fato de todos os estudos utilizados nessa revisão demonstrarem que os experimentos foram realizados de forma aleatória, oferece maior confiabilidade ao processo de realização dos experimentos e, portanto, aos resultados que foram observados. Sabendo que o tamanho da amostra é um fator muito relevante, destaca-se que dentre os estudos desta revisão, o mínimo de fêmeas utilizadas foi de vinte e sete por Liu *et al.* (2012) e Wu *et al.* (2012) e o máximo foi de duzentas fêmeas suínas (Feng *et al.*, 2022).

O uso de dietas isonitrogenadas também foi considerado na avaliação dos critérios de qualidade em relação às dietas utilizadas nos estudos, pois o uso de dietas isonitrogenadas nos tratamentos é muito importante, especialmente quando se quer avaliar o impacto dos compostos nitrogenados. Nesta revisão, três estudos isonitrogenaram as dietas para assegurar ainda mais a

precisão e a confiabilidade dos resultados. Não houve restrição na data de buscas e, mesmo assim, os estudos menos atuais, foram Wu *et al.* (2012) e Liu *et al.* (2012), demonstrando que a utilização de NCG na dieta de reprodutoras é bem recente.

Dentre os resultados encontrados, observou-se que o NCG pode aumentar a expressão de genes relacionados à reprodução e angiogênese, os genes estudados foram os seguintes: VEGFA - fator de crescimento endotelial vascular, ANG2 - angiopoietina2; iNOS - óxido nítrico induzível; eNOS - óxido nítrico sintetase; PLGF 1 - fator de crescimento placentário -1; PGRMC1 - Receptor de progesterona endometrial do componente de membrana - 1. O desenvolvimento vascular uteroplacentário é regulado por fatores angiogênicos e seus receptores, como VEGF-A, PLGF e ANG-2 (Reynolds *et al.* 2005; Burton *et al.* 2009; Gourvas *et al.* 2012). O VEGF-A promove a permeabilidade vascular e participa da formação de capilares (Reynolds *et al.* 2006; Burton *et al.* 2009). O PLGF contribui para a angiogênese placentária (Carmeliet *et al.* 2001). A ANG-2 pode reduzir a estabilidade dos vasos sanguíneos, e a expressão aumentada de ANG-2 aumenta a sensibilidade das células endoteliais à angiogênese induzida por fator vascular (Fagian; Christofori, 2013). A expressão gênica aumentada em fatores angiogênicos pode estar associada à maior produção de NO placentário (Groesch *et al.*, 2011). Os resultados de Zhu *et al.* (2014) indicaram que a maior expressão de eNOS em placentas de fêmeas suínas suplementadas com NCG, pode aumentar o NO placentário.

A suplementação de NCG materno pode modular as proteínas endometriais associadas ao metabolismo energético, lipídico, proteico, estresse antioxidativo e também resposta imunológica (Zhu *et al.*, 2015). Essa modulação é influenciada principalmente pela angiogênese, pois, quanto mais sangue chega até as células, mais nutrientes são disponibilizados para que ocorra toda a manutenção celular. Estudos com variação na ingestão proteica e energética demonstram que níveis adequados de nutrição durante a gestação inicial podem favorecer a expressão de transportadores de aminoácidos e genes envolvidos no metabolismo uterino, contribuindo para a viabilidade embrionária (Zhao *et al.*, 2022). O metabolismo energético é crucial para o crescimento do embrião, diferenciação e viabilidade (Gardner; Pool; Lane, 2000). A contribuição causada pelo NCG ao melhorar o metabolismo energético através do aumento do NO, vasculogênese e angiogênese, provavelmente fornece mais energia para os processos embrionários e fetais (Guerin; El Mouatassim, Menezes, 2001).

Wu *et al.* (2012) avaliaram tanto a arginina quanto o NCG dos 90 aos 115 dias de gestação e verificaram que houve o aumento do VEGF e eNOS em vasos superficiais da placenta. A expressão elevada de eNOS pode aumentar os níveis de ON, que pode influenciar

positivamente na melhor vascularização das fêmeas. O aumento de VEGF desempenha um papel importante na melhoria da função placentária vascular, promovendo o fornecimento de nutrientes para o feto e aumentando o número de fetos viáveis, de leitões nascidos, o peso placentário e também a reduzindo a mortalidade embrionária.

Liu *et al.* (2012) destacaram que as proteínas VEGFA são a família de fatores de crescimento mais estudados, conhecidos por regular os processos de vasculogênese e angiogênese. O VEGFA, também chamado de VEGF por fazer parte da família dos VEGF, além de ser um potente fator de sobrevivência endotelial, também é conhecido por induzir vasodilatação aumentando o óxido nítrico (NO). Segundo Lu *et al.* (2011), o eNOS também é fundamental na regulação da função vascular e pode gerar tanto o ON, quanto o superóxido (O₂⁻), que são mediadores chave da sinalização celular.

No estudo realizado por Liu *et al.* (2012), foi possível observar que houve redução nos níveis de expressão gênica do VEGF e eNOS na veia umbilical e também diminuição das concentrações plasmáticas de VEGF e eNOS tanto no grupo arginina, quanto no grupo NCG. Isso pode ser explicado pelo mecanismo de feedback de NO produzido pela arginina no cordão umbilical fetal, na veia e na placenta em comparação com o grupo controle e pode ser apoiado pela alta expressão de miR-15b e miR-222 na veia umbilical da dieta suplementada com arginina ou NCG (Liu *et al.*, 2012). Os miR-15b e miR-222 são microRNAs importantes, com potencial envolvimento em processos biológicos como desenvolvimento muscular, angiogênese e apoptose celular.

De acordo com Ahmed *et al.* (2000), foi indicado que a interação do VEGF, PlGF1 e eNOS induzem a angiogênese ramificada. Esses fatores interagem entre si e afetam a difusão transplacentária de O₂ na placenta (Bottomley *et al.*, 2000; Regnault *et al.*, 2002). O VEGF aumenta a número de vasos sanguíneos da placenta, resultando em uma maior capacidade de transferência de nutrientes do compartimento materno para o fetal. Segundo Wu *et al.* (2012), o PlGF-1 tem desempenhado um papel curioso na indução da angiogênese e o eNOS é fundamental na regulação da função vascular.

No estudo realizado por Zhang *et al.* (2014) foi possível observar o aumento das concentrações de VEGF, PLGF e ANG-2 no plasma aos 110 dias de gestação e também o aumento da expressão de mRNAs de VEGF, ANG-2 e PLGF no corioalantoide. Isso sugere que o NCG pode promover vasculogênese e angiogênese para aumentar fluxo sanguíneo do útero para a placenta, aumentando assim a entrega de nutrientes aos fetos. Esse aumento da expressão gênica em fatores angiogênicos pode estar associada à maior produção de ON na placenta das fêmeas suínas suplementadas com NCG (Zhang *et al.*, 2014).

Dentre os genes estudados, também foi avaliado o PGRMC-1. Luciano *et al.* (2010) sugerem que o PGRMC-1 está localizado em oócitos, embriões/fetos e úteros. De acordo com Peluso (2006), o PGRMC-1 é diferente dos receptores PGR nucleares clássicos. O PGRMC-1 e a proteína de ligação ao mRNA da serpina 1 (SERBP1) formam um complexo para se ligarem à progesterona, levando ao aumento dos níveis de AMPc e também à ativação da proteína quinase G e, segundo Rohe *et al.* (2009) e Peluso (2008), isso ocorre para mediar a antiapoptose e modular a esteroidogênese e a homeostase celular. No endométrio bovino, o PGRMC-1 é coexpresso com SERBP1 e o receptor nuclear de progesterona (PGR) durante o primeiro trimestre da gestação, indicando que o PGRMC-1 desempenha um papel importante nessa fase (Kowalik *et al.*, 2013).

Cai *et al.* (2018) relataram aumento da expressão de PGRMC-1 no endométrio, fetos, e placentas em marrãs suplementadas com NCG no dia 28 de gestação, o que indica que a oferta materna de NCG pode melhorar o desenvolvimento do endométrio, fetos e placentas através da modulação da expressão local de PGRMC-1.

Três formas de NO: O óxido nítrico neuronal (nNOSs), o óxido nítrico endotelial (eNOSs) e o óxido nítrico indutível (iNOSs), estão envolvidos na síntese de óxido nítrico a partir de arginina (Rosselli, 1998). De acordo com Hansson, Nääv e Erlandsson (2015), o NO modula a implantação do embrião através da remodelação da matriz extracelular e Krause, Hanson e Casanello (2011) também observaram que o NO desempenha papéis críticos no desenvolvimento vascular da placenta. A expressão de NOS no útero é benéfica para a decidualização endometrial e implantação de embriões (Biswas; Zhang; Magness, 1998). A alta expressão de eNOS em fetos e placentas é benéfica para a transferência de nutrientes da mãe para o feto e para a utilização eficiente de nutrientes (Wu *et al.*, 2006).

As NOSs são altamente expressas na placenta, influenciam a vasculogênese e angiogênese por meio da modulação do VEGF e vias de sinalização da angiopoietina (Krause; Hanson; Casanello, 2011). Cai *et al.* (2018) observaram que a expressão de eNOS foi modulada diferencialmente no útero, feto e placenta em resposta ao fornecimento materno de NCG no início da gestação, com estimulação relativamente mais forte na placenta e no feto do que no útero. Esses dados indicam que oferta materna de NCG exerceu uma influência mais forte sobre o desenvolvimento de fetos e placentas em comparação com o útero.

Zhu *et al.* (2015) relataram que a suplementação materna de NCG durante o início da gestação aumenta a sobrevivência e o desenvolvimento embrionário através da modulação do proteoma endometrial, que é de importância crítica para a implantação e desenvolvimento embrionário. Além disso, indica que o NCG pode melhorar a implantação embrionária através

da via de sinalização mediada pela integrina, diminuindo assim a taxa de perdas embrionárias durante o início da gestação. No entanto, os mecanismos envolvidos ainda não estão completamente esclarecidos. O aumento da expressão dessas proteínas no grupo NCG provavelmente indicou aumento da glicose endometrial e também do metabolismo lipídico (Zhu *et al.*, 2015).

Cai *et al.* (2018) observaram que a suplementação de NCG aumentou os níveis de metabólitos em fluidos amnióticos e soro envolvidos principalmente no metabolismo energético,, metabolismo lipídico, metabolismo da glutatona e regulação imunológica. A suplementação de NCG parece ter promovido alterações benéficas em diversos processos metabólicos importantes para o desenvolvimento fetal, incluindo o metabolismo energético, lipídico, antioxidante e imunológico. Esses efeitos metabólicos podem explicar, em parte, os benefícios observados na sobrevivência e no crescimento embrionário/fetal relatados nos estudos anteriores.

Os resultados obtidos por Liu *et al.* (2012) mostraram que a suplementação de arginina ou NCG em dietas de gestação tiveram resultados muito relevantes, ocasionando a diminuição das concentrações plasmáticas de ureia e aumento das concentrações de arginina livre, em fêmeas suínas aos 110 dias de gestação. Isso ocorre, porque o NCG atua como um regulador-chave do metabolismo da arginina e da ureia. Ele estimula enzimas importantes no ciclo da ureia, como a carbamil fosfato sintetase I e a ornitina transcarbamilase, o que aumenta a disponibilidade de arginina e reduz a síntese de ureia no organismo. Dessa forma, o NCG exerce um impacto direto, sendo coordenado por meio da regulação desses processos metabólicos.

Segundo Liu *et al.* (2012), as concentrações plasmáticas do hormônio do crescimento foram maiores em fêmeas suínas suplementadas com arginina e com NCG do que nas fêmeas do grupo controle. De acordo com Fayh *et al.* (2007), o NCG é um precursor da arginina e a arginina é um aminoácido que pode transmitir os sinais de GH para as células-alvo, que é essencial para a regulação do crescimento e desenvolvimento dos tecidos.

A suplementação de arginina aumentou significativamente os níveis de VEGF no soro e causou alguns efeitos, como a angiogênese (Wu *et al.*, 2012). Esse processo angiogênico é iniciado por fatores de crescimento, como VEGFA (Zygmunt *et al.*, 2003). O VEGFA é considerado o fator mais importante que promove a diferenciação de células mesenquimais no núcleo das vilosidades em células-tronco hemangioblásticas e é mais conhecido por regular os processos de vasculogênese e angiogênese (Demir *et al.*, 2007; Arroyo; Winn, 2008). Como um potente fator de sobrevivência endotelial, o VEGF induz vasodilatação e facilita o fluxo sanguíneo, aumentando a produção de óxido nítrico (NO) (Valdes; Corthorn, 2011).

No estudo realizado por Zhang *et al.* (2014), foi observado que as concentrações de ureia no plasma tiveram uma redução nos dias 60, 90 e 110 de gestação, sugerindo que o NCG pode diminuir a degradação de aminoácidos de todo o corpo, o que significa melhoria na eficiência da utilização de aminoácidos dietéticos para o crescimento fetal durante o meio-fim da gestação. Acredita-se nessa hipótese porque o consumo de ração foi o mesmo entre os cinco grupos, e também o ganho de peso e a espessura de toucinho de todas as mães foi semelhante, sendo possível acontecer maior disponibilidade de nutrientes maternos para o desenvolvimento e crescimento fetal durante a gestação.

Segundo Cai *et al.* (2018), o fornecimento de NCG durante o início da gestação (1-28d.) melhorou o desempenho reprodutivo das fêmeas, trazendo efeitos benéficos, como a sobrevivência embrionária durante a gestação. Isso pode ser explicado por alguns motivos, dentre eles: a melhora no metabolismo de aminoácidos, isso porque o NCG estimula a atividade do Carbamoyl Fosfato Sintetase I (CPS I), acelerando a remoção de amônia e alterando o metabolismo de aminoácidos, fornecendo nutrientes essenciais para o desenvolvimento embrionário precoce e também pela redução do estresse oxidativo: O NCG pode ajudar a reduzir o estresse oxidativo, que é prejudicial ao embrião em desenvolvimento. Quando ocorre a melhora na remoção de amônia, o NCG pode diminuir a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e proteger o embrião. Aumento da disponibilidade de arginina: O NCG é convertido em arginina, um aminoácido essencial para a síntese de óxido nítrico (ON), o qual desempenha um papel crucial na regulação do fluxo sanguíneo uterino e na implantação embrionária.

Feng *et al.* (2018), ao suplementar as fêmeas suínas com NCG no final da gestação (85 aos 115d.) e na fase de lactação (1-21d.) também observaram o aumento na sobrevivência fetal. Isso, porque o NCG pode melhorar a disponibilidade de nutrientes essenciais para o feto em desenvolvimento e para a produção de leite durante a lactação e também pode reduzir o catabolismo proteico: ao estimular o ciclo da ureia, o NCG ajuda a reduzir o catabolismo de proteínas corporais para transporte de aminoácidos e posterior conversão em ureia. Isso evita a perda excessiva de massa muscular e outros tecidos proteicos durante períodos de maior demanda, como no fim da gestação e início da lactação. Além disso, a suplementação com NCG reduziu os coeficientes de variação ao nascimento, mas não o peso placentário dos leitões (Feng *et al.*, 2018). Isso sugere que a suplementação com NCG melhorou a uniformidade do desenvolvimento fetal, provou a variabilidade dos pesos ao nascer, mas não afetou a massa da placenta, indicando que a suplementação não alterou a capacidade da placenta de fornecer nutrientes e oxigênio ao feto.

No estudo realizado por Zhang *et al.* (2014), foi possível observar que a suplementação de 0,05%, 0,10% e 0,15% de NCG melhorou significativamente o peso dos leitões nascidos vivos e o peso médio dos leitões nascidos vivos. Isso é muito relevante, pois sugere que níveis relativamente baixos de NCG (0,05% a 0,15%) são suficientes para obter esses efeitos benéficos no desempenho da leitegada ao nascimento. Essa melhoria no desempenho em resposta a suplementação de NCG pode ser atribuída à produção de arginina. O óxido nítrico produzido através da arginina, pode promover a angiogênese placentária (Bird *et al.*, 2003) e melhorar o fluxo sanguíneo do útero para a placenta, aumentando assim a troca placentária de nutrientes e gases necessários para o crescimento fetal (Chang; Zhang, 2008).

No estudo realizado por Zhu *et al.* (2015) a óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS), enzima que produz o óxido nítrico, foi regulada positivamente em resposta a suplementação de NCG, ocasionando no crescimento placentário de marrãs em gestação. Da mesma forma, a melhoria do crescimento e função placentária foi observada em marrãs suplementadas com Arginina, o que indicou que a suplementação de arginina fornece uma solução eficaz para melhorar a sobrevivência e o desenvolvimento fetal. A suplementação de NCG pode aumentar a sobrevivência e o crescimento embrionário regulando a atividade da eNOS e melhorando o desenvolvimento placentário.

Portanto, os mecanismos pelos quais o NCG e a arginina podem exercer efeitos benéficos sobre a placentação e o desenvolvimento embrionário/fetal são plausíveis, envolvendo a modulação da enzima eNOS, a melhoria do metabolismo de aminoácidos e a regulação do fluxo sanguíneo uterino e placentário. Esses resultados sugerem que a suplementação com esses nutrientes pode ser uma estratégia eficaz para melhorar essas intercorrências da fase gestacional.

Feng *et al.* (2022), demonstraram em seu estudo que as suplementações de NCG apresenta impacto no peso de leitões e isso também foi observado nos estudos de Wei *et al.* (2020), Liu *et al.* (2012) e Feng *et al.* (2018), em que os autores também observaram aumento no peso dos leitões, além da redução no coeficiente de variação de peso ao nascimento.

Estudos anteriores mostraram que a suplementação de NCG aumenta a síntese proteica no músculo esquelético de leitões (Frank *et al.*, 2007) e melhora a função absorptiva intestinal em leitões desmamados por aumento da expressão de transportadores de aminoácidos no intestino (Yang *et al.*, 2013). Provavelmente isso ocorre pela regulação da enzima óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS) e do transporte de aminoácidos.

De forma geral, os efeitos do NCG para matrizes gestantes e lactantes sobre a fisiologia e desempenho precisam ser mais estudados. Algumas variáveis, como por exemplo, análise da

composição do leite, que é fundamental para investigar melhor os efeitos do NCG, não foram avaliados nos estudos. A avaliação de alguns parâmetros sanguíneos importantes, também foram avaliados apenas em quatro estudos: Liu *et al.* (2012), Wu *et al.* (2012), Zhang *et al.* (2014) e Zhu *et al.* (2015), sendo que são parâmetros que podem influenciar diretamente no desempenho de leitões. Isso reforça a necessidade em explorar os efeitos da suplementação do NCG de forma mais ampla. Além disso, para o estabelecimento de um plano nutricional envolvendo esse produto, aspectos relacionados a concentração utilizada na dieta e ao período de suplementação ideal devem ser mais bem avaliados. Portanto, são necessários estudos mais abrangentes para que se possa compreender por completo os reais benefícios que o NCG pode trazer para a suinocultura de um modo geral.

5 CONCLUSÃO

A suplementação dietética de NCG em matrizes suínas na gestação e/ou na lactação pode alterar a expressão de genes na veia umbilical, placenta e endométrio, pode interferir na concentração de parâmetros sanguíneos bioquímicos e promover benefícios sobre o desempenho reprodutivo de fêmeas suínas e desempenho de fêmeas e leitões. No entanto, mais estudos são necessários para avaliar o real impacto da suplementação desse composto sobre a fisiologia das matrizes, de uma forma geral, e o desempenho de fêmeas e leitões em lactação.

REFERÊNCIAS

- AHMED, S. T. *et al.* Effects of resveratrol and essential oils on growth performance, immunity, digestibility and fecal microbial shedding in challenged piglets. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, South Korea, v. 26, n. 5, p. 683, Mar. 2013.
- ARROYO, Juan A.; WINN, Virginia D. Vasculogenesis and angiogenesis in the IUGR placenta. **Seminars in Perinatology**, United States, v. 32, n. 3, p. 172-177, June 2008.
- BERCHIERI-RONCHI, C. B. *et al.* Oxidative stress status of highly prolific sows during gestation and lactation. **Animal**, United Kingdom, v. 5, n. 11, p. 1774-1779, Sep. 2011.
- BIRD, Ian M.; ZHANG, Lubo; MAGNESS, Ronald R. Possible mechanisms underlying pregnancy-induced changes in uterine artery endothelial function. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, United States, v. 284, n. 2, p. R245-258, Feb. 2003.
- BISWAS, S.; KABIR, S. N.; PAL, A. K. The role of nitric oxide in the process of implantation in rats. **Reproduction**, Oxford, v. 114, n. 1, p. 157-161, Sep. 1998.

- BOTTOMLEY, M. J. *et al.* Placenta growth factor (PlGF) induces vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion from mononuclear cells and is co-expressed with VEGF in synovial fluid. **Clinical & Experimental Immunology**, Oxford, v. 119, n. 1, p. 182-188, Jan. 2000.
- BURTON, G. J.; CHARNOCK-JONES, D. S.; JAUNIAUX, E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta. **Reproduction**, Oxford, v. 138, n. 6, p. 895-902, Dec. 2009.
- CABRAL, N. O. *et al.* Nutrição de matrizes e marrãs modernas. *Nutritime Revista Eletrônica*, on-line, Viçosa, v.13, n.3, p.4657-4664, maio/jun, 2016.
- CAI, Shuang *et al.* Maternal N-carbamylglutamate supply during early pregnancy enhanced pregnancy outcomes in sows through modulations of targeted genes and metabolism pathways. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, United States, v. 66, n. 23, p. 5845-5852, June 2018.
- CARMELIET, Peter *et al.* Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. **Nature Medicine**, United Kingdom, v. 7, n. 5, p. 575-583, May 2001.
- CHANG, Katherine; ZHANG, Lubo. Steroid hormones and uterine vascular adaptation to pregnancy. **Reproductive Sciences**, Switzerland, v. 15, n. 4, p. 336-348, Apr. 2008.
- DA SILVA JÚNIOR, Edison Torres *et al.* Lisina digestível para marrãs no terço final da gestação. **Archives of Veterinary Science**, Londrina, v. 20, n. 4, p. 01-09, dez. 2015.
- DEMIR, Ramazan; SEVAL, Yasemin; HUPPERTZ, Berthold. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta. **Acta Histochemica**, Germany, v. 109, n. 4, p. 257-265, June 2007.
- FAGIANI, Ernesta; CHRISTOFORI, Gerhard. Angiopoietins in angiogenesis. **Cancer Letters**, Ireland, v. 328, n. 1, p. 18-26, Jan. 2013.
- FAYH, Ana Paula Trussardi *et al.* Effect of L-arginine supplementation on secretion of human growth hormone and insuline-like growth factor in adults. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 51, n. 4, p. 587-592, jun. 2007.
- FENG, Tao *et al.* N-Carbamylglutamate improves reproductive performance and alters fecal microbiota and serum metabolites of primiparous sows during gestation after fixed-time artificial insemination. **Biology**, Basel, v. 11, n. 10, p. 1432, Sep. 2022.
- FENG, Tao *et al.* Supplementation with N-carbamylglutamate and vitamin C: improving gestation and lactation outcomes in sows under heat stress. **Animal Production Science**, Australia, v. 58, n. 10, p. 1854-1859, July 2017.
- FERREIRA, Matheus Soares da Silva *et al.* Effect of ractopamine on lipid metabolism in vivo-a systematic review. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, Curitiba, v. 56, p. 35-43, Feb. 2013.

- FRANK, Jason W. *et al.* Oral N-Carbamylglutamate Supplementation Increases Protein Synthesis in Skeletal Muscle of Piglets1. **The Journal of Nutrition**, United States, v. 137, n. 2, p. 315-319, Feb. 2007.
- GAO, K. *et al.* Effects of different dietary energy and protein levels on performance, carcass characteristics and blood metabolites in growing and finishing pigs. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, 25(11), 1603-1611, 2013.
- GARDNER, D. K.; POOL, T. B; LANE, M. Embryo nutrition and energy metabolism and its relationship to embryo growth, differentiation, and viability. **Seminars in Reproductive Medicine**, New York, v. 18, n. 2, p. 205–218, 2000.
- GOURVAS, Victor *et al.* Angiogenic factors in placentas from pregnancies complicated by fetal growth restriction. **Molecular Medicine Reports**, Greece, v. 6, n. 1, p. 23-27, July 2012.
- GROESCH, Kathleen A. *et al.* Nitric oxide generation affects pro-and anti-angiogenic growth factor expression in primary human trophoblast. **Placenta**, United Kingdom, v. 32, n. 12, p. 926-931, Sep. 2011.
- GUÉRIN, P.; EL MOUATASSIM, S.; MENEZO, Y. Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. **Human Reproduction Update**, United Kingdom, v. 7, n. 2, p. 175-189, Mar./Apr. 2001.
- HANSSON, Stefan R.; NÄÄV, Åsa; ERLANDSSON, Lena. Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin. **Frontiers in Physiology**, Switzerland, v. 5, p. 516, Jan. 2015.
- KLINDT, John. Influence of litter size and creep feeding on preweaning gain and influence of preweaning growth on growth to slaughter in barrows. **Journal of Animal Science**, United States, v. 81, n. 10, p. 2434-2439, Oct. 2003.
- KOWALIK, Magdalena K. *et al.* Expression of progesterone receptor membrane component (PGRMC) 1 and 2, serpine mRNA binding protein 1 (SERBP1) and nuclear progesterone receptor (PGR) in the bovine endometrium during the estrous cycle and the first trimester of pregnancy. **Reproductive Biology**, Netherlands, v. 13, n. 1, p. 15-23, Mar. 2013.
- KRAUSE, B. J.; HANSON, Mark A.; CASANELLO, P. Role of nitric oxide in placental vascular development and function. **Placenta**, United Kingdom, v. 32, n. 11, p. 797-805, Nov. 2011.
- LIU, X. D. *et al.* Effects of dietary L-arginine or N-carbamylglutamate supplementation during late gestation of sows on the miR-15b/16, miR-221/222, VEGFA and eNOS expression in umbilical vein. **Amino Acids**, Austria, v. 42, p. 2111-2119, 2012.
- LU, Yao *et al.* Grb-2–associated binder 1 (Gab1) regulates postnatal ischemic and VEGF-induced angiogenesis through the protein kinase A–endothelial NOS pathway. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, United States, v. 108, n. 7, p. 2957-2962, Feb. 2011.

LUCIANO, Alberto M. *et al.* Progesterone receptor membrane component 1 expression and putative function in bovine oocyte maturation, fertilization, and early embryonic development. **Reproduction**, England, v. 140, n. 5, p. 663, Nov. 2010.

PALENCIA, Jorge Y. P. *et al.* Effectiveness of citrulline and N-carbamoyl glutamate as arginine precursors on reproductive performance in mammals: A systematic review. **PLoS One**, United States, v. 13, n. 12, p. e0209569, Dec. 2018.

PELUSO, John J. Multiplicity of progesterone's actions and receptors in the mammalian ovary. **Biology of Reproduction**, United States, v. 75, n. 1, p. 2-8, July 2006.

PELUSO, John J.; ROMAK, Jonathan; LIU, Xiufang. Progesterone receptor membrane component-1 (PGRMC1) is the mediator of progesterone's antiapoptotic action in spontaneously immortalized granulosa cells as revealed by PGRMC1 small interfering ribonucleic acid treatment and functional analysis of PGRMC1 mutations. **Endocrinology**, United States, v. 149, n. 2, p. 534-543, Feb. 2008.

PEREIRA, U. P. *et al.* Efficacy of *Staphylococcus aureus* vaccines for bovine mastitis: a systematic review. **Veterinary Microbiology**, Netherlands, v. 148, n. 2-4, p. 117-124, Mar. 2011.

REGNAULT, Timothy R. H. *et al.* The relationship between transplacental O₂ diffusion and placental expression of PlGF, VEGF and their receptors in a placental insufficiency model of fetal growth restriction. **The Journal of Physiology**, United Kingdom, v. 550, n. 2, p. 641-656, July 2003.

REPROTO, Ronel O. Genetic Selection and Advances in Swine Breeding: A Review of its Impact on Sow's Reproductive Traits. **International Journal of Research and Review**, India, v. 7, n. 10, p. 41-52, Oct. 2020.

REYNOLDS, Larry P. *et al.* Animal models of placental angiogenesis. **Placenta**, United Kingdom, v. 26, n. 10, p. 689-708, Nov. 2005.

REYNOLDS, Lawrence P. *et al.* Evidence for altered placental blood flow and vascularity in compromised pregnancies. **The Journal of Physiology**, United Kingdom, v. 572, n. 1, p. 51-58, Apr. 2006.

ROHE, Hannah J. *et al.* PGRMC1 (progesterone receptor membrane component 1): a targetable protein with multiple functions in steroid signaling, P450 activation and drug binding. **Pharmacology & Therapeutics**, United States, v. 121, n. 1, p. 14-19, Jan. 2009.

ROSSELLI, Marinella; KELLER, R. J.; DUBEY, Raghendra K. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. **Human Reproduction Update**, United Kingdom, v. 4, n. 1, p. 3-24, Jan./Feb. 1998.

VALDÉS, G.; CORTHORN, J. The angiogenic and vasodilatory utero-placental network. **Placenta**, United Kingdom, v. 32, p. S170-S175, Mar. 2011.

WEI, Shangli *et al.* Effects of N-carbamylglutamate on steroidogenesis and relative abundances of mRNA transcripts in pig placental trophoblasts. **Animal Reproduction Science**, Netherlands, v. 221, p. 106569, Oct. 2020.

WU, G. *et al.* Impacts of dietary protein levels on porcine oocyte quality, embryonic development and offspring growth performance. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, 7(1), 1-10, 2016.

WU, Guoyao *et al.* Board-invited review: Arginine nutrition and metabolism in growing, gestating, and lactating swine. **Journal of Animal Science**, United States, v. 96, n. 12, p. 5035-5051, Dec. 2018.

WU, Guoyao *et al.* Board-invited review: intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences. **Journal of Animal Science**, United States, v. 84, n. 9, p. 2316-2337, Sep. 2006.

WU, Guoyao *et al.* Important roles for the arginine family of amino acids in swine nutrition and production. **Livestock Science**, Netherlands, v. 112, n. 1-2, p. 8-22, Oct. 2007.

WU, Guoyao *et al.* Maternal nutrition and fetal development. **The Journal of Nutrition**, United States, v. 134, n. 9, p. 2169-2172, Sep. 2004.

WU, X. *et al.* Effect of dietary argininine and N-carbamoylglutamate supplementation on reproduction and gene expression of eNOS, VEGFA and PlGF1 in placenta in late pregnancy of sows. **Animal Reproduction Science**, Australia, v. 132, n. 3-4, p. 187-192, June 2012.

YAGÜE, A, P. Use of hyperprolific sows and implications. In: NOVUS. **Nutrition of hyperprolific sows**. Espanha: Novus International, Inc, 2019. cap.01, p. 11-38.

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**, United States, v. 91, n. 6, p. 2740-2748, June 2013.

YE, Changchuan *et al.* Dietary N-carbamylglutamate supplementation in a reduced protein diet affects carcass traits and the profile of muscle amino acids and fatty acids in finishing pigs. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, United States, v. 65, n. 28, p. 5751-5758, July 2017.

ZHANG, B. *et al.* Effect of Dietary N-Carbamylglutamate Levels on Reproductive Performance of Gilts. **Reproduction in Domestic Animals**, United Kingdom, v. 49, n. 5, p. 740-745, July 2014.

ZHANG, Fengrui *et al.* Dietary N-carbamylglutamate supplementation boosts intestinal mucosal immunity in Escherichia coli challenged piglets. **PLoS One**, United States, v. 8, n. 6, p. e66280, June 2013.

ZHU, Jinlong *et al.* Maternal N-carbamylglutamate supplementation during early pregnancy enhances embryonic survival and development through modulation of the endometrial proteome in gilts. **The Journal of Nutrition**, United States, v. 145, n. 10, p. 2212-2220, Oct. 2015.

ZYGMUNT, Marek *et al.* Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, Ireland, v. 110, p. S10-S18, Sep. 2003.

Tabela 1 - Resumo dos estudos selecionados (Continua)

Autor	Genética	Categoria suplementação	PS (dias)	OP	NS (Nº animais/tratamento) Nº total/animais	Ração diária (kg) / período	Parâmetros Avaliados
Liu <i>et al.</i> (2012)	Large White × Landrace	Gestação	90 - 115 G	3,2 ± 0,7	dieta basal (n=9) 1% L-ARG (n=9) 0,1% NCG (n=9) total= 27 fêmeas	2,0 - 90 a 115d	Desempenho: nº leitões nascidos por leitegada; nº nascidos vivos por leitegada, peso leitões nascidos, peso ao nascimento (nascidos vivos), peso leitegada, nº natimortos por leitegada. Parâmetros sanguíneos: Glicose (mmol/L), amônia (lmol/L), nitrogênio ureico (mmol/L), albumina (g/L) proteína total (g/L), fósforo (mmol/L), Ca2+ (mmol/L), Cu2+ (lmol/L), Mg2+ (mmol/L), Zn2+ (mmol/L), insulina (lg/dl), GH (ng/ml), fator de crescimento semelhante a insulina-I (ng/ml), estradiol (pg/ml), estriol (pg/ml) progesterona (ng/ml), VEGF (mg/L) e eNOS (U/L). Aos 110d. de gestação. Expressão gênica: VEGF e eNOS e também de miR-15b, 16, 221 e 222 na veia umbilical.

Tabela 1 - Resumo dos estudos selecionados (Continuação)

Autor	Genética	Categoria suplementação	PS (dias)	OP	NS (Nº animais/tratamento) Nº total/animais	Ração diária (kg) / período	Parâmetros Avaliados
Wu <i>et al.</i> (2012)	Landrace x Large White	Gestação	90 - 115 G	3,2 ± 0,7	dieta basal (n=9) 1% L-ARG (n=9) 0,1% NCG (n=9) total= 27 fêmeas	2,0 - 90 a 115d	Desempenho: nº leitões nascidos por leitegada, nº nascidos vivos por leitegada, peso médio leitões ao nascimento, peso médio ao nascer (nascidos vivos). Parâmetros sanguíneos: NO (mol/L), NOS total (U/mL), NOS (U/mL) indutível, VEGFA (ng/L), eNOS (U/L) e PLGF1 (ng/L). Aos 110 d. de gestação. Expressão gênica: VEGFA, eNOS e PLGF1 no tecido
Zhang <i>et al.</i> (2014)	Landrace x Large white	Gestação	0 - 115 G	1	dieta basal (n=9) 0,05% NCG (n=9) 0,10% NCG (n=9) 0,15% NCG (n=9) 0,20% NCG (n=9) total= 45 fêmeas	2,0 - 0 a 30d 2,4 - 31 a 84d 3,0 - 85 a 115d	Desempenho: nº leitões nascidos por leitegada; nº nascidos vivos por leitegada, peso médio leitões ao nascimento, peso médio ao nascer (nascidos vivos), peso total leitegada, peso total leitegada viva, natimortos (%), peso placentário, eficiência placentária. Parâmetros sanguíneos: arginina (uM), ornitina (uM) e prolina (uM), ureia (mM), VEGF-A (ng/l), ANG-2 (ng/ml) e PLGF (ng/l) aos dias 30, 60, 90 e 110 de gestação. Expressão de genes: mRNAs de eNOS, VEGF-A, PLGF e ANG-2 em corioalantoide.

Tabela 1 - Resumo dos estudos selecionados (Continuação)

Autor	Genética	Categoria suplementação	PS (dias)	OP	(Nº animais/tratamento) N° total/animais	NS	Ração diária (kg) / período	Parâmetros Avaliados
Cai <i>et al.</i> (2018)	Landrace × Yorkshire	Gestação	1 - 28 G	1 -4	1 - 8 G - 0,05% NCG (n=20) 9 - 28 G - 0,05% NCG (n=20) 1 - 28 G - 0,05% NCG (n=20) 1 - 28 G - dieta basal (n=20) total= 96 fêmeas		1,25 - 1 a 28d 1,75 - 29 a 115d	Desempenho: Peso inicial, peso 28d. gestação, GP até 28d., nº leitões nascidos por leitegada; nº nasc. vivos por leitegada natimortos, mumificados, mortalidade fetal, leitões nascidos vivos (%), peso leitegada ao nascer (kg). Parâmetros sanguíneos: Metabólitos relacionados ao metabolismo do n-carbamilglutamato (19 metabólitos) e metabólitos presentes no líquido amniótico (14 metabólitos) aos 28 dias de gestação. Expressão gênica: proteínas de PGRMC1, lâmina A/C e eNOS no endométrio, fetos e placentas e também PGRMC1, Lamin A/C, eNOS e vimentina em células pTr na presença de arginina, prolina, glutamina ou glutamato.

Tabela 1. Resumo dos estudos selecionados (Conclusão)

Autor	Genética	Categoria suplementação	PS (dias)	OP	NS (Nº animais/tratamento) Nº total/animais	Ração diária (kg) / período	Parâmetros Avaliados
Feng <i>et al.</i> (2018)	Yorkshire	Gestação	85 - 115 G	1-3	dieta basal (n=25) 0,05% NCG (n=25) 0,05% de Vit C (n=25) 0,05% NCG + 0,05% de Vit C (n=25) total= 100 fêmeas	2,5 - 85 a 95d até 3,5 - 86 a 115d Acrécimo 0,5kg/dia (desde que não sobrasse) 1 - 21d	Desempenho: nº leitões nascidos por leitegada, nº nascidos vivos por leitegada, CV peso ao nascimento (%), taxa sobrevivência pós parto (%), consumo ração (kg/dia), leitões vivos ao desmame. Parâmetros sanguíneos: malondialdeído (mmol/L), cortisol (ug/L), proteína de choque térmico (ug/L) e imunoglobulina (ug/mL) ao desmame (21d). Frequência respiratória nas fêmeas.
		Lactação	1 - 21 L				
Feng <i>et al.</i> (2022)	Large White x Landrace	Gestação	0 - 115 G	3-5	dieta basal (n=100) 0,05% de NCG (n=100) total= 200 fêmeas	1,5-2,5 - 1 a 85d até 3,5 - 86 a 115d	Desempenho: nº leitões nascidos por leitegada; nº nascidos vivos por leitegada, taxa de sobrevivência fetal (%), peso ao nascimento por leitegada, peso médio da placenta, CV peso ao nascimento (%), CV peso placentário (%). Parâmetros sanguíneos: 64 metabólitos relacionados ao NCG. Diversidade do microbioma fecal das fêmeas: 30°, 70° e 110°d. de gestação.

Abreviações: G: gestação; L: Lactação; ARG: arginina; NCG:n-carbamilglutamato; d: dia; Vit C: Vitamina C; Ca2+: cálcio; Cu2+: cobre; Mg2+:magnésio; Zn2+: zinco; GH: hormônio do crescimento; VEGFA: fator de crescimento endotelial vascular; ANG -2: angiotensina-2; iNOS: óxido nítrico induzível; eNOS:óxido nítrico sintetase; PLGF 1: fator de crescimento placentário -1; PGRMC1: Receptor de progesterona endometrial do componente de membrana - 1; miR-15b: micro ácido ribonucleico (RNA) 15b; ITGAV: integrina alfa V; ITGB3: integrina beta 3; TLN1 :talin-1.

Tabela 2 - Escore de pontuação dos artigos selecionados de acordo com os critérios de avaliação.

Autor	A	B	C	D	E	F	Total
Liu <i>et al.</i> (2012)	2	1	0	1	2	0	6
Wu <i>et al.</i> (2012)	2	1	0	1	2	0	6
Zhang <i>et al.</i> (2014)	2	1	0	1	2	0	6
Zhu <i>et al.</i> (2015)	1	1	0	1	2	0	5
Cai <i>et al.</i> (2018)	1	2	0	1	2	0	6
Feng <i>et al.</i> (2018)	1	2	2	2	0	0	7
Feng <i>et al.</i> (2022)	1	2	2	1	0	2	8

A - dieta isonitrogenada: estudos que isonitrogenaram a dieta (escore 2) e os que não isonitrogenaram ou não especificaram (escore 1); B - tamanho da amostra: ensaios que utilizaram até 19 fêmeas por tratamento (escore 1) e os que utilizaram 20 ou mais (escore 2); C - caracterização ambiental: ensaios que mencionaram parâmetros ambientais (escore 2) e aqueles que não mencionaram (escore 0); D - categoria: ensaios que avaliaram as duas categorias (gestantes e lactantes) (escore 2) e aqueles que avaliaram apenas uma categoria (escore 1); E – expressão gênica: ensaios que realizaram análises de expressão gênica (escore 2) e os que não avaliaram a expressão de nenhuma proteína (escore 0). F – microbioma fecal – estudos que caracterizaram o microbioma fecal das fêmeas suínas (escore 2) e os que não fizeram essa caracterização (escore 0).

Tabela 3 - Resultados dos estudos que avaliaram o efeito da suplementação de NCG na dieta de matrizes suínas durante a gestação e/ou lactação sobre os níveis de expressão gênica.

Autor	MCA	OS	T	VEGF	ANG-2	iNOS	eNOS	PLGF-1	PGRMC-1
Liu <i>et al.</i> (2012)	AP	90-115G	veia umbilical	↑	NE	NE	↓	NE	NE
Wu <i>et al.</i> (2012)	AP	90-115G	placenta	↑	NE	NE	NS	↑	NE
Zhang <i>et al.</i> (2014)	AP	0-115G	placenta	↑	↑	NE	↑	↑	NE
Zhu <i>et al.</i> (2015)	28G	0-28G	endométrio	NE	NE	↑	↑	NE	NE
Cai <i>et al.</i> (2018)	14G	1-28G	placenta	NE	NE	NE	↑	NE	↑

Abreviações: MCA: momento coleta amostra; AP: antes do parto; PS - período de suplementação; T: tipo de tecido; G - dias de gestação; NS - não significativo; NE - não avaliado. VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; ANG -2: angiopoietina-2; iNOS: óxido nítrico induzível; eNOS: óxido nítrico sintetase; PLGF 1: fator de crescimento placentário -1; PGRMC1: Receptor de progesterona endometrial do componente de membrana - 1. Símbolo: ↑ - indica que houve aumento no nível de expressão gênica de um determinado parâmetro com a suplementação NCG. Símbolo: ↓ - indica que houve diminuição em um determinado parâmetro de expressão gênica com a suplementação de NCG na dieta de matrizes suínas durante a gestação e/ou lactação.

Tabela 4 - Resultados dos estudos que avaliaram o efeito da suplementação de NCG na dieta de matrizes suínas durante a gestação e/ou lactação sobre parâmetros sanguíneos hormonais

Autor	MCS	PS	Insulina	Estradiol	Progesterona	Cortisol
Liu <i>et al.</i> (2012)	110G	90 - 115 G	NS	NS	NS	NE
Wu <i>et al.</i> (2012)	110G	90 - 115 G	NE	NE	NE	NE
Zhang <i>et al.</i> (2014)	110G	0 - 115 G	NE	NE	NE	NE
Zhu <i>et al.</i> (2015)	28G	0 - 28 G	NE	NS	NS	NE
Cai <i>et al.</i> (2018)	28G	1-28 G	NE	NE	NE	NE
Feng <i>et al.</i> (2018)	21G	85 G - 21 L	NE	NE	NE	NS

Abreviações: MCS - momento da colheita de sangue; PS - período de suplementação; G - gestação; L - lactação; NS - não significativo; NE - não avaliado.

Tabela 5 - Resultados dos estudos que avaliaram o efeito da suplementação de NCG na dieta de matrizes suínas durante a gestação e/ou lactação sobre parâmetros sanguíneos.

Autor	MCS	PS	Glicose	Albumina	Proteína total	Ureia	ANG-2	eNOS	NO	NOS	PLGF	PLGF-1	VEGF	Fósforo
Liu <i>et al.</i> (2012)	110 G	90 – 115 G	NS	NS	NS	NE	NE	NS	NE	NE	NE	NE	NS	↑
Wu <i>et al.</i> (2012)	110 G	90 – 115 G	NE	NE	NE	NE	NE	↓	↑	↑	NE	↑	NS	NE
Zhang <i>et al.</i> (2014)	110 G	0 – 115 G	NE	NE	NE	↑	↑	NE	NE	NE	↑	NE	↑	NE
Zhu <i>et al.</i> (2015)	28 G	0 – 28 G	NE	NE	NE	NE	NE	NE	↑	NE	NE	NE	NE	NE

Abreviações: MCS - momento da colheita de sangue; PS - período de suplementação; G - dias de gestação; NS - não significativo; NE - não avaliado. ANG -2: angiotensina-2; eNOS:óxido nítrico sintetase; NO: óxido nítrico;NOS: óxido nítrico indutível; PLGF: fator de crescimento placentário;PLGF 1: fator de crescimento placentário -1; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular. Símbolo: ↑ - indica que houve aumento no nível plasmático de um determinado parâmetro sanguíneo com a suplementação de NCG. Símbolo: ↓ - indica que houve diminuição em um determinado parâmetro sanguíneo com a suplementação de NCG na dieta de matrizes suínas durante a gestação e/ou lactação.

Tabela 6 - Resultados dos estudos que avaliaram o efeito da suplementação de NCG na dieta de matrizes suínas durante a gestação e/ou lactação sobre o desempenho reprodutivo.

Autor	PS (dias)	Peso placentário	Eficiência placentária	Número de fetos	Fetos viáveis por leitegada	Mortalidade embrionária	Sobrevivência fetal	Volume líquido amniótico
Liu <i>et al.</i> (2012)	90 - 115 G	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Wu <i>et al.</i> (2012)	90 - 115 G	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Zhang <i>et al.</i> (2014)	0 - 115 G	↑	↑	NE	NE	NE	NE	NE
Zhu <i>et al.</i> (2015)	0 - 28 G	↑	NE	↑	↑	↓	NE	↑
Cai <i>et al.</i> (2018)	1 - 28 G	NE	NE	NE	NE	NS	NE	NE
Feng <i>et al.</i> (2018)	85 G - 21 L	NE	NE	NE	NE	NE	↑	NE
Feng <i>et al.</i> (2022)	0 - 115 G	NS	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Abreviações: PS - período de suplementação; G - dias de gestação; L - dias de lactação; NS - não significativo; NE - não avaliado.

Símbolo: ↑ - indica que houve aumento em um determinado parâmetro de desempenho com a suplementação de NCG na dieta de matrizes suínas durante a gestação e/ou lactação. Símbolo: ↓ - indica que houve diminuição em um determinado parâmetro de desempenho com a suplementação de NCG na dieta de matrizes suínas durante a gestação e/ou lactação.

Tabela 7 - Resultados dos estudos que avaliaram o efeito da suplementação de NCG na dieta de matrizes suínas durante a gestação e/ou lactação sobre o desempenho.

Autor	PS (dias)	Nº leitões nascidos por leitegada	Nº leitões nascidos vivos por leitegada	Peso médio nascidos	Peso médio nascidos vivos	Peso leitegada	Natimortos por leitegada	CV peso ao nascimento
Liu <i>et al.</i> (2012)	90 - 115 G	NS	NS	NS	↑	NS	↓	NE
Wu <i>et al.</i> (2012)	90 - 115 G	NS	NS	NS	↑	NE	NE	NE
Zhang <i>et al.</i> (2014)	0 - 115 G	NS	↑	↑	↑	NS	NS	NE
Zhu <i>et al.</i> (2015)	0 - 28 G	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Cai <i>et al.</i> (2018)	1 - 28 G	↑	↑	NS	NS	NS	NS	NE
Feng <i>et al.</i> (2018)	85 G - 21 L	NS	NS	NE	NE	↑	NE	NS
Feng <i>et al.</i> (2022)	0 - 115 G	NS	↑	NS	NS	↑	NE	↓

Abreviações: PS - período de suplementação; G - dias de gestação; L - dias de lactação; NS - não significativo; NE - não avaliado.

Símbolo: ↑ - indica que houve aumento em um determinado parâmetro de desempenho com a suplementação de NCG na dieta de matrizes suínas durante a gestação e/ou lactação. Símbolo: ↓ - indica que houve diminuição em um determinado parâmetro de desempenho com a suplementação de NCG na dieta de matrizes suínas durante a gestação e/ou lactação.

ARTIGO 2 - A SUPLEMENTAÇÃO DE N-CARBAMILGLUTAMATO E TRIBUTIRINA PARA FÊMEAS SUÍNAS GESTANTES E LACTANTES MELHORA AS RESERVAS ENERGÉTICAS DE FÊMEAS SUÍNAS E O GANHO DE PESO DE LEITÕES

Artigo elaborado segundo as normas da UFLA

(Versão preliminar)

Thais Oliveira Silva*, Alice Nunes Alves*, Joana Barreto*, João Vitor Lopes*, Gabriele Almeida Santos*, Paola Silva Lino*, Jefferson Gomes Clementino*, Márvio Lobão Teixeira de Abreu*

*Departamento de Zootecnia da Universidade Federal de Lavras, Lavras, MG, Brazil, 37200-900.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal de Ensino Superior (CAPES), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Animal – CNPq (INCT-CNPq).

RESUMO

Objetivou-se avaliar o efeito da suplementação de N-carbamilglutamato e tributirina nas fases de gestação e lactação analisando os parâmetros bioquímicos sanguíneos e o desempenho de matrizes suínas e de suas leitegadas. Foram utilizadas 159 matrizes suínas de mesma linhagem genética de uma granja comercial, localizada no município de Oliveira, MG. O delineamento utilizado foi inteiramente casualizado, com quatro tratamentos, sendo cada tratamento correspondente a uma dieta experimental. Dessa forma, os tratamentos foram: controle - dieta basal (N=40); tributirina - dieta basal + 0,1% de tributirina (N=39); NCG - dieta basal + 0,1%

de NCG (N=41); tributirina + NCG - dieta basal + 0,1% de tributirina + 0,1 % de NCG (N=39). Cada fêmea suína foi considerada como uma repetição. O fornecimento dessas dietas suplementadas teve início aos 80 dias de gestação e foi fornecida por todo o período lactacional (desmame aos 25 dias). Foram avaliados parâmetros de desempenho da fêmea suína e dos leitões e perfil bioquímico sanguíneo. As dietas fornecidas para as fêmeas influenciaram nos parâmetros bioquímicos sanguíneos avaliados, com redução da ureia, albumina e colesterol. Dietas contendo NCG ou NCG e tributirina contribuíram para o aumento da espessura de toucinho das fêmeas aos 110 dias de gestação. As matrizes que receberam a suplementação de NCG ou a associação de NCG e tributirina durante o terço final de gestação apresentaram leitões mais pesados ao nascimento. Com relação ao desempenho de leitões na maternidade, houve efeito das dietas experimentais para o peso dos leitões ao desmame, ganho de peso total e ganho de peso diário dos leitões. As rações com NCG e tributirina, associados ou não, proporcionaram maior peso dos leitões ao desmame e também aumento na glicose sanguínea. Dessa maneira, o NCG e a tributirina melhoram o perfil bioquímico das matrizes e o desempenho dos leitões.

Palavras-chave: NCG; nutrição funcional; porcas; triacilglicerol.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the effect of N-carbamylglutamate and tributyrin supplementation during gestation and lactation by analyzing blood biochemical parameters and performance of sows and their litters. A total of 159 sows of the same genetic line from a commercial farm located in Oliveira, Minas Gerais, Brazil, were used. A completely randomized design was adopted, with four treatments, each corresponding to an experimental diet: control – basal diet (n = 40); tributyrin – basal diet + 0.1% tributyrin (n = 39); NCG – basal diet + 0.1% N-carbamylglutamate (n = 41); and tributyrin + NCG – basal diet + 0.1% tributyrin + 0.1% N-carbamylglutamate (n = 39). Each sow was considered an experimental unit. Supplemented diets were provided starting at 80 days of gestation and throughout the entire lactation period (weaning at 25 days). Performance parameters of sows and piglets and blood biochemical profiles were evaluated. The diets fed to the sows influenced the evaluated blood biochemical parameters, with reductions in urea, albumin, and cholesterol levels. Diets containing NCG or the association of NCG and tributyrin contributed to increased backfat thickness of sows at 110 days of gestation. Sows supplemented with NCG or with the association of NCG and tributyrin during the final third of gestation produced heavier piglets

at birth. Regarding piglet performance during the farrowing period, the experimental diets affected piglet weaning weight, total weight gain, and average daily gain. Diets containing NCG and tributyrin, alone or in combination, resulted in greater piglet weaning weight and increased blood glucose levels. Thus, N-carbamylglutamate and tributyrin improve the biochemical profile of sows and the performance of piglets.

Keywords: functional nutrition; NCG; sows; triacylglycerol.

1 INTRODUÇÃO

A suinocultura brasileira ocupa posição de destaque no cenário mundial, de forma que o Brasil é o quarto maior produtor de suínos do mundo (ABPA, 2024). Isso ocorreu devido ao elevado investimento, principalmente em seleção genética, e isso contribui para o aumento do número de leitões nascidos e desmamados/fêmea/ano (Tummaruk, 2023). As fêmeas suínas modernas geralmente desmamam 33-35 leitões por ano e os rebanhos com a maior produtividade podem chegar a desmamar mais de 40 leitões fêmea/ano (Theil, 2023). Como resultado dessa melhoria, é possível notar o surgimento de alguns desafios relacionados à hiperprolificidade.

Nascimentos de grandes leitegadas prolongam o tempo de parto e reduzem o peso dos leitões ao nascer, o que afeta a vitalidade dos animais, a absorção dos nutrientes do colostro e a taxa de sobrevivência dos leitões. A competição pelo acesso à glândula mamária pode levar a uma menor ingestão de colostro pelos leitões, e com a variação de peso ao nascimento, torna-se ainda pior, por gerar uma competição entre leitões de vitalidades e tamanhos distintos (Declerck *et al.*, 2017; Hasan *et al.*, 2019). A probabilidade de que um número maior de leitões desenvolva crescimento intrauterino retardado (CIUR) também aumenta progressivamente, conforme essas matrizes aumentam a quantidade de leitões nascidos (Hansen *et al.*, 2018). Esse alto nível de prolificidade também pode impactar negativamente na capacidade de atendimento das exigências nutricionais dessas fêmeas, influenciando diretamente na quantidade e qualidade dos leitões desmamados (Farmer; Quesnel, 2009; Theil *et al.*, 2014; Decaluwé *et al.*, 2014). Além disso, pode ocorrer o aumento da probabilidade da fêmea ser retirada antecipadamente do plantel, devido a problemas reprodutivos (Baxter; Schmitt; Pedersen, 2020).

Em vista disso, estratégias nutricionais podem ser utilizadas para mitigar os efeitos negativos da hiperprolificidade, dentre elas se destaca a suplementação com N-carbamilglutamato (NCG) e a tributirina na dieta de matrizes gestantes e lactantes.

O NCG é um ativador essencial para a síntese da arginina e esse aminoácido participa de vias de regulação metabólica importantes, como por exemplo, a síntese de óxido nítrico e de poliaminas (Flynn, 2002). A arginina possui meia vida mais curta, maior degradação da arginase e também custo elevado (Li, 2023; Wu *et al.*, 2004; Palencia *et al.*, 2018), fazendo com que o NCG se torne uma alternativa viável. A tributirina, por sua vez, é um triacilglicerol capaz de melhorar vários pontos importantes na cadeia produtiva de suínos, como, melhorar a absorção de nutrientes, reduzir inflamações intestinais e promover o crescimento de bactérias benéficas na microbiota intestinal de animais (tLi *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2023).

Acredita-se que a utilização simultânea desses dois compostos para matrizes suínas na gestação e/ou na lactação sejam complementares e possam trazer inúmeros benefícios para a cadeia produtiva de suínos. Estudos adicionais são necessários para estabelecer protocolos de dosagem seguros e eficazes, desta forma, este estudo pode responder questionamentos do meio científico que ainda estão em aberto. Em vista disso, objetivou-se avaliar o efeito da suplementação de N-carbamilglutamato e tributirina nas fases de gestação e lactação sobre os parâmetros bioquímicos sanguíneos e o desempenho de matrizes suínas e de suas leitegadas.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais - CEUA, da Universidade Federal de Lavras identificado pelo protocolo 69261000624.

Animais, local e período pré-experimental

O estudo foi conduzido em uma granja comercial, a Fazenda São Paulo, localizada no município de Oliveira, em Minas Gerais, Brasil. Foram utilizadas 159 matrizes suínas multíparas de ordem de parto três e quatro, de linhagem comercial híbrida, durante o terço final de gestação e toda a lactação. Durante a gestação, as matrizes foram alojadas em galpão de gestação com gaiolas, sendo cada gaiola dotada de comedouro semiautomático e bebedouro tipo chupeta. Aos 110 dias de gestação, as fêmeas foram transferidas para uma sala de maternidade, providas de gaiolas parideiras, contendo escamoteador e lâmpada para a manutenção do aquecimento dos leitões, todas as baias eram compostas por comedouro semiautomático e bebedouro tipo chupeta.

Delineamento experimental, tratamentos e dieta experimental

O delineamento experimental utilizado foi inteiramente casualizado (DIC), com quatro tratamentos: 1) Controle - dieta basal (n=40); 2) Tributirina - dieta basal + 0,1% de tributirina (n=39); 3) NCG - dieta basal + 0,1% de NCG (n=41); 4) Tributirina + NCG - dieta basal + 0,1% de tributirina + 0,1 % de NCG (n=39). Cada fêmea suína foi considerada como uma repetição.

O fornecimento das dietas experimentais teve início no terço final de gestação, mais especificamente aos 80 dias de gestação, sendo fornecida a quantidade recomendada pela granja, de acordo com a ordem de parto e condição corporal de cada fêmea. Foi calculada a quantidade de ração em função da condição corporal das fêmeas suínas, da seguinte maneira: Do dia 80 ao dia 91 de gestação, as fêmeas magras receberam 3,200 kg, as fêmeas ideais receberam 2,400kg e as fêmeas gordas receberam a mesma quantidade de ração de gestação um. Do dia 92 ao dia 110 de gestação, as fêmeas suínas magras receberam 2,600 kg, as ideais 2,200 kg e as gordas 1,800 kg de ração gestação dois. A ração foi fornecida uma vez ao dia, às 7h00. No galpão de gestação, as dietas experimentais foram distribuídas em linhas de alimentação, sendo cada linha abastecida por um silo, conforme o esquema detalhado na Figura 1.

O arraçoamento das fêmeas em fase de lactação foi feito seguindo os critérios estabelecidos pela granja. A partir do momento em que as fêmeas chegavam na maternidade (pré-parto), elas recebiam 2,400kg de ração/dia em um único arraçoamento, aos 115 dias e/ou até que parissem, elas recebiam 2,400kg de ração/dia, entretanto essa quantidade era dividida em três arraçoamentos, às 7h30, às 10h30 e às 15h00. Logo após o parto, até o dia três, essas fêmeas recebiam 4,000 kg de ração, divididos em dois arraçoamentos, às 7h00 e às 13h30. Do dia quatro até o dia dez de lactação, essas fêmeas recebiam 6,000 kg de ração, divididos em três arraçoamentos, sendo estes às 7h00, às 9h30 e às 15h00. A partir do dia 11, essas fêmeas começaram a receber 8,000 kg de ração, divididos em quatro horários, às 7h00, às 9h30, às 11h00 e às 15h00. A dieta fornecida foi a mesma utilizada na granja para fêmeas suínas em lactação, todavia, essas fêmeas tiveram a suplementação de tributirina e/ou NCG de forma *on top*, seguindo o tratamento experimental a que elas pertenciam, sendo os mesmos da fase de gestação. As fêmeas e os leitões lactentes tiveram livre acesso à água. Os leitões não receberam ração (*creep feeding*) durante a fase de lactação.

A composição dos ingredientes e a composição nutricional das dietas utilizadas nas fases de gestação, transição e lactação estão disponíveis nas Tabelas 1, 2 e 3 (Tabela 1, 2 e 3).

Amostras das rações foram coletadas e enviadas para o laboratório, para análise bromatológica e aminoacídica, seguindo a metodologia da AOAC (2006).

Procedimento experimental

Aos 77 dias de gestação, as matrizes foram classificadas, visualmente, de acordo com a condição corporal, em três escores: 1) Magra; 2) Ideal e 3) Gorda, como pode ser observado na Figura 2. Após essa classificação, foi procedida a pesagem das fêmeas, seguida da avaliação da espessura de toucinho.

As matrizes foram transferidas para a sala de maternidade aos 110 dias de gestação e neste mesmo dia foram realizadas a pesagem, a medição da espessura de toucinho e a avaliação do escore de condição corporal de forma visual, seguindo os mesmos critérios estabelecidos aos 77 dias de gestação. Ainda aos 110 dias, foi realizada a colheita de sangue.

No dia do parto foram realizadas a contagem e pesagem dos leitões ao nascimento, a mensuração da glicemia e a avaliação da qualidade da leitegada, que foi representada pelo número de nascidos vivos e nascidos totais, número de natimortos, mumificados e variabilidade de peso dos leitões por meio do cálculo do desvio padrão e do coeficiente de variação de cada leitegada. Cerca de 12 horas após o parto, após ter sido garantida a ingestão do colostro aos leitões, esses animais foram uniformizados com o intuito de se obter 15 leitões por fêmea. Posteriormente ao desmame, que ocorreu aos 25 dias de lactação, foi realizada uma nova pesagem das fêmeas e dos leitões, além da medição da espessura de toucinho e avaliação do escore corporal de forma visual.

Desempenho das matrizes suínas e dos leitões

As fêmeas foram pesadas aos 77 e 110 dias de gestação, para avaliação de ganho de peso em função das dietas experimentais. Além disso, também foi realizada a pesagem dessas fêmeas no dia do desmame dos leitões, para a avaliação de perda de peso corporal durante a lactação. Foi avaliado a duração do parto (DP) e logo, após o parto, foi realizada a avaliação do número de leitões nascidos vivos, natimortos e mumificados para a detecção dos resultados de desempenho das fêmeas suínas, também em função das dietas experimentais.

Todos os leitões foram pesados ao nascimento e foi realizado a estratificação do peso desses animais, em função do tratamento dietético das matrizes. Após a pesagem e colostragem, os animais foram equalizados entre as fêmeas suínas do mesmo tratamento, mantendo cerca de

15 leitões por matriz. Ao desmame, foram analisadas algumas variáveis para a verificação do desempenho dos leitões, sendo essas: número de desmamados, peso ao desmame, ganho de peso e ganho de peso diário.

Espessura de toucinho

Aos 77 e 110 dias de gestação, foi realizado a avaliação da espessura de toucinho (ET) das fêmeas suínas, com o intuito de verificar o ganho de ET. Ocorreu a medição no ponto P2 (6,5 cm da linha dorso-lombar e 6,5 cm da última costela no sentido cranial), utilizando o aparelho de ultrassonografia ALOKA[®] modelo SSD-500 e transdutor linear de três vias (modelo 5MHz UST 5011).

Colheita e análise sanguínea das fêmeas suínas e dos leitões

O sangue foi colhido de 20 matrizes de cada tratamento aos 110 de gestação, sendo selecionadas as fêmeas com escore de condição corporal considerado ideal e todas em sua quarta ordem de parto. Para o procedimento de colheita de sangue, as fêmeas foram contidas com o auxílio de um cachimbo e as amostras de sangue foram colhidas da veia jugular, utilizando um cateter intravenoso (14G) acoplado a uma seringa de 10 mL. O sangue amostrado foi depositado em um tubo coletor de 9 mL com ativador de coagulação para análise de soro. Durante a coleta, as amostras obtidas foram mantidas refrigeradas em caixa térmica contendo gelo reutilizável e, posteriormente, após um período de aproximadamente três horas, centrifugadas para a obtenção do soro. Os tubos foram centrifugados sob rotação de 1800 G por 15 minutos, utilizando um centrífuga Excelsa Baby II (modelo 206 R) e, após a centrifugação, 1,5 mL do sobrenadante foi transferido em duplicata para microtubos de 2,0 mL e armazenados em freezer a -20 °C para posteriores análises. As amostras de soro foram analisadas dentro de um período considerado adequado para garantir a estabilidade dos analitos, minimizando possíveis interferências relacionadas ao tempo e às condições de armazenamento.

As amostras de soro foram analisadas por meio do Analisador Bioquímico Automático (modelo CR-200) a fim de obter as concentrações de: albumina, colesterol, creatinina, glicose, proteína total, triglicerídeos e ureia. As análises foram feitas através da utilização de kits comerciais específicos da Bioclin, sendo utilizados os métodos descritos pelo fabricante.

Assim que os leitões nasceram, também foram realizadas colheita de sangue desses animais para avaliação da glicose sanguínea através da punção da veia auricular de todos os

leitões. A avaliação da glicose foi realizada com a utilização de um medidor de glicose da marca G-tech.

Análise estatística

Os dados foram testados para normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk, antes da análise, e qualquer variável que não seguiu distribuição normal foi transformada através do procedimento de RANK do SAS (SAS Inst. Inc., Cary, NC). A instrução PROC RANK com a opção normal foi utilizada para produzir uma variável transformada normalizada. Os dados foram analisados por ANOVA *one-way*. Utilizou-se o procedimento GLM do SAS, e as médias foram comparadas pelo teste Tukey sendo o $P < 0,05$ considerado como significativo.

3 RESULTADOS

Variáveis bioquímicas sanguíneas das fêmeas aos 110 dias

A dieta influenciou ($P < 0,05$) todos os parâmetros plasmáticos, exceto os níveis de triglicerídeos. Para os níveis de albumina e colesterol, as matrizes que receberam a dieta com a associação de tributirina e NCG apresentaram as menores médias ($P < 0,01$). Para os níveis de creatinina, glicose e proteína total, as fêmeas que receberam a dieta controle e a dieta com a suplementação de tributirina, apresentaram as maiores médias ($P < 0,01$) (Tabela 4). Em relação aos níveis de ureia, as fêmeas que receberam a dieta do tratamento tributirina e NCG, tiveram a menor média, diferindo dos demais tratamentos dietéticos (Tabela 4).

Desempenho de fêmeas e leitões

Na Tabela 5 observa-se os resultados de desempenho das matrizes suínas durante o terço final de gestação, sendo que houve efeito das dietas para a espessura de toucinho no ponto P2 aos 110 dias de gestação e ganho de espessura de toucinho no ponto P2 no período de 77 a 110 dias de gestação. Não houve efeito dos tratamentos dietéticos ($P > 0,05$) sobre o desempenho das matrizes ao parto (Tabela 6).

Na Figura 3 estão apresentados os dados de peso ao nascimento dos leitões, sendo que as matrizes que receberam a suplementação de NCG e a associação de NCG com tributirina durante o terço final de gestação apresentaram leitões mais pesados ($P = 0,0001$) ao nascimento

quando comparadas às matrizes que receberam a dieta controle ou a dieta basal apenas com tributirina. Leitões oriundos de fêmeas suplementadas com NCG e com NCG mais tributirina durante a gestação apresentaram, em média, 74 g e 65 g a mais de peso em relação aos leitões de fêmeas que receberam apenas a dieta basal, respectivamente (Figura 3). De forma geral, a suplementação com NCG e a associação de NCG com tributirina na dieta de fêmeas suínas gestantes promoveu maior proporção de leitões com peso ao nascimento acima de 1,2 kg (Figura 4). Com relação à glicemia, leitões de fêmeas que receberam dieta com NCG, tributirina e a associação dos dois suplementos, durante o terço final de gestação, obtiveram maiores níveis de glicose no sangue ($P = 0,04$) (Figura 5).

Não houve efeito da dieta ($P > 0,05$) para as variáveis relacionadas ao desempenho das matrizes suínas durante a lactação (Tabela 7). Com relação ao desempenho de leitões, houve efeito das dietas experimentais para o peso dos leitões ao desmame, o ganho de peso total e o ganho de peso diário dos leitões na lactação. As rações com NCG e tributirina, associados ou não, proporcionaram maior peso dos leitões ao desmame (Tabela 7).

4 DISCUSSÃO

No presente experimento, houve influência das dietas sobre os parâmetros bioquímicos sanguíneos, como pode ser observado na Tabela 4. Os níveis de albumina foram significativamente mais altos nos tratamentos controle, tributirina e NCG em comparação ao grupo que recebeu a combinação de tributirina + NCG. No estudo realizado por Liu *et al.* (2012), foi observado que a suplementação de NCG (0,1%) no final da gestação (90–115 dias) não influenciou os níveis de albumina. A albumina é amplamente utilizada como marcador do estado nutricional e da síntese proteica hepática, refletindo o equilíbrio entre ingestão, absorção e utilização de proteínas pelo animal, especialmente em períodos de elevada exigência metabólica, como a gestação (Kaneko *et al.*, 2008).

A menor concentração de albumina observada no grupo suplementado com a associação de tributirina e NCG não deve ser interpretada de forma negativa, mas como uma oportunidade para otimizar a formulação de dietas. Durante o terço final da gestação, ocorre uma priorização do uso de aminoácidos para o crescimento fetal e para o desenvolvimento dos tecidos reprodutivos, o que pode reduzir transitoriamente a síntese de proteínas plasmáticas, como a albumina, sem comprometer o estado nutricional da fêmea (Wu *et al.*, 2013; Mateo *et al.*, 2008).

A diminuição significativa do colesterol no grupo que recebeu a combinação de tributirina e NCG indica que esses aditivos podem atuar sinergicamente para melhorar o perfil

lipídico. A tributirina, conhecida por suas propriedades benéficas na saúde intestinal, pode ter contribuído para uma melhor absorção de nutrientes e para a modulação da microbiota intestinal, resultando em um metabolismo lipídico mais eficiente (Zhang *et al.*, 2020). Por outro lado, o N-carbamilglutamato pode influenciar o metabolismo energético e a utilização de lipídios, promovendo uma redução nos níveis de colesterol circulante (Xing *et al.*, 2020). A ausência de diferenças significativas nos níveis de colesterol entre os grupos controle, tributirina e NCG indica que essas intervenções isoladas podem não ser suficientes para alterar o perfil lipídico.

Os níveis de creatinina foram significativamente menores nas fêmeas suplementadas com NCG e com a associação de tributirina + NCG, em comparação aos grupos controle e tributirina isolada. A creatinina é um indicador indireto do metabolismo muscular, uma vez que sua concentração plasmática está relacionada à taxa de degradação da creatina fosfato no músculo esquelético. Assim, menores níveis de creatinina podem indicar menor mobilização de reservas musculares e melhor eficiência metabólica em fêmeas submetidas a elevadas exigências fisiológicas, como ocorre durante a gestação (Kaneko *et al.*, 2008; Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000). O NCG e a tributirina podem ter atuado sinergicamente para melhorar a absorção de nutrientes e reduzir a produção de resíduos nitrogenados, refletindo uma adaptação positiva às demandas nutricionais elevadas durante a gestação.

As alterações nos níveis de glicose sanguínea observadas refletem os efeitos metabólicos integrados da suplementação nutricional durante a gestação. A tributirina, ao atuar como fonte de butirato, pode melhorar a integridade intestinal e a eficiência na absorção de nutrientes, enquanto o NCG influencia o metabolismo energético e nitrogenado por meio da estimulação da síntese endógena de arginina. Esses mecanismos contribuem para maior disponibilidade energética, atendendo às elevadas exigências metabólicas da fêmea gestante e do desenvolvimento fetal (Guilloteau *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2013).

Os níveis de proteína total foram mais altos nos grupos controle e tributirina, enquanto os grupos NCG e tributirina + NCG apresentaram valores menores. A maior concentração de proteína total nos grupos controle e tributirina indica que esses tratamentos favoreceram a síntese proteica e a retenção de nitrogênio. A suplementação com tributirina pode ter contribuído para uma melhor absorção de aminoácidos essenciais, fundamental para o desenvolvimento fetal e a saúde da matriz (Wang *et al.*, 2019).

Os triglicerídeos não apresentaram diferenças significativas entre os grupos avaliados. A estabilidade nos níveis de triglicerídeos pode indicar que as alterações no metabolismo

lipídico não foram suficientemente impactadas pelos compostos testados ou que outros fatores estejam influenciando esses níveis.

A ureia é um metabólito comumente utilizado como indicador da função renal; entretanto, no presente estudo, sua avaliação teve como principal objetivo investigar a atuação do N-carbamilglutamato sobre o metabolismo nitrogenado das fêmeas suínas. As concentrações de ureia no sangue foram influenciadas pelas dietas: os tratamentos controle, tributirina e NCG apresentaram valores semelhantes, enquanto o grupo que recebeu a combinação de tributirina + NCG apresentou uma redução significativa nos níveis de ureia. Zhang (2014), ao suplementar fêmeas suínas primíparas com NCG, também observou uma redução nos níveis plasmáticos de ureia, inclusive quando utilizou a mesma concentração de NCG deste estudo (0,1%). Isso ocorre porque o NCG atua como um regulador-chave do metabolismo da ureia, estimulando enzimas importantes no ciclo da ureia, como a carbamil fosfato sintetase I. Nesta pesquisa, os níveis de ureia foram menores quando se utilizou o NCG e a tributirina em conjunto, o que pode indicar uma melhor eficiência na utilização das proteínas ou uma redução na degradação proteica quando ambos os compostos são administrados simultaneamente. A ureia é um indicador do metabolismo proteico, e sua análise é importante para compreender como os tratamentos influenciam a eficiência alimentar e o estado nutricional das fêmeas suínas (Fuller *et al.*, 1987). A suplementação com tributirina e NCG para fêmeas suínas em gestação influencia o metabolismo proteico e da glicose das matrizes suínas gestantes.

Na Figura 5, podem ser observados os resultados referentes aos parâmetros bioquímicos de glicose sanguínea de leitões ao nascimento em função das dietas. Enquanto o tratamento controle apresentou valores inferiores de glicose sanguínea, os grupos com suplementação mostraram resultados superiores, indicando que uma nutrição materna adequada é fundamental para garantir um crescimento saudável dos leitões.

A glicose é a principal fonte de energia para os recém-nascidos, especialmente em leitões, que nascem com reservas limitadas de glicogênio e gordura corporal. Após o nascimento, os leitões dependem quase exclusivamente da ingestão de colostro e leite materno para suprir suas necessidades energéticas. A glicose é essencial para o funcionamento adequado do cérebro e dos órgãos vitais, e níveis baixos podem levar à hipoglicemia, resultando em hipotermia e maior risco de mortalidade (Farmer, 2022). Os grupos que receberam NCG e tributirina apresentaram maiores níveis de glicose sanguínea. Esse resultado sugere um possível efeito indireto da suplementação materna sobre o metabolismo energético dos leitões, possivelmente relacionado a alterações no aporte de nutrientes durante a gestação e/ou na

disponibilidade energética ao nascimento, embora esses mecanismos não tenham sido avaliados diretamente neste estudo.

Na Tabela 5, observa-se o desempenho das matrizes suínas no período de 80 a 110 dias de gestação em função das dietas experimentais. A suplementação com tributirina e NCG não influenciou o peso corporal das matrizes durante a gestação; entretanto, foram observadas diferenças significativas na espessura de toucinho aos 110 dias de gestação. O grupo controle apresentou o menor aumento na espessura de toucinho, enquanto o grupo suplementado com NCG isolado apresentou o maior valor. O grupo suplementado apenas com tributirina apresentou aumento intermediário na espessura de toucinho, enquanto a combinação de tributirina com NCG resultou em aumento significativo, sugerindo um possível efeito aditivo entre os compostos. Apesar das alterações na espessura de toucinho, não foram observadas diferenças significativas no peso corporal total das fêmeas, o que sugere a possibilidade de modulação da composição corporal sem alterações no peso total, aspecto relevante do ponto de vista nutricional e de manejo alimentar.

O período que abrange os últimos dias de gestação e os primeiros dias de lactação é crítico. Durante essa fase, as necessidades energéticas aumentam significativamente (Langendijk, 2021). As fêmeas que chegam ao parto com reservas energéticas adequadas têm maior probabilidade de produzir colostro e leite em quantidades suficientes para sustentar os leitões. Um balanço energético negativo nesse período pode impactar negativamente a produção de leite e a saúde dos leitões, além de causar problemas pós-parto, como distúrbios reprodutivos (Theil, 2022).

Na Tabela 6, podem ser analisados os dados de desempenho de matrizes suínas ao parto em função das dietas experimentais. Neste estudo, observou-se que a suplementação com NCG não influenciou o número de nascidos vivos, assim como nos estudos realizados por Feng (2018) (0,05% de NCG) e Liu (2012) (0,1% de NCG), nos quais as fêmeas suínas também foram suplementadas na fase final de gestação. Entretanto, no estudo de Cai (2018), a suplementação de 0,05% de NCG foi capaz de aumentar o número de nascidos vivos. Essa divergência pode ser explicada pelo fato de Cai (2018) ter suplementado as fêmeas suínas nos primeiros 28 dias de gestação. Segundo Abreu *et al.* (2014), a deposição proteica corporal de fêmeas suínas é acentuada nos primeiros quarenta dias de gestação, declinando gradativamente após esse período. Gaillard *et al.* (2019) afirmam que os primeiros dias são essenciais para a recuperação das reservas corporais e para o ganho materno. Considerando que o NCG tem a função de aumentar a síntese endógena de arginina (Frank *et al.*, 2006; Wu *et al.*, 2004), acredita-se que esse composto possa interferir diretamente no metabolismo das fêmeas,

influenciando a deposição corporal, propiciando melhor aporte de nutrientes, maior vascularização uterina e, consequentemente, maior vitalidade dos fetos. Além disso, quando as fêmeas suínas são suplementadas com NCG, ocorre aumento da expressão de genes da lâmina A/C em fetos e placentas, o que pode ser benéfico para o desenvolvimento inicial dos embriões. Segundo Lee (2007), o aumento da lâmina A/C é capaz de influenciar a dinâmica, polarização e migração celular, podendo contribuir diretamente para o metabolismo e, por consequência, para a vitalidade fetal na fase inicial da gestação. Feng (2022) suplementou fêmeas suínas com NCG durante toda a gestação e também observou aumento no número de nascidos vivos, indicando que a suplementação no período inicial e/ou ao longo de toda a gestação pode apresentar melhores respostas para essa variável.

Não houve diferença no número de natimortos quando as fêmeas suínas foram suplementadas com NCG e/ou tributirina. Zhang (2014) também observou resultado semelhante ao suplementar fêmeas suínas com 0,1% de NCG durante todo o período gestacional. Entretanto, Liu (2012) observou redução no número de natimortos quando as fêmeas suínas foram suplementadas com 0,1% de NCG entre 90 e 115 dias de gestação, indicando que essa suplementação pode ter influenciado as funções vasculares uterinas. Todavia, são necessários mais estudos para investigar essa diferença.

Os resultados relacionados ao peso dos leitões ao nascimento sugerem que a suplementação com NCG, isoladamente ou em combinação com a tributirina, pode favorecer o crescimento fetal quando fornecida às matrizes suínas no terço final da gestação. No presente estudo, as dietas experimentais foram fornecidas a partir dos 80 dias de gestação, período considerado crítico para o desenvolvimento fetal, uma vez que aproximadamente um terço do crescimento do feto ocorre nos dez dias que antecedem o parto (Theil, 2015). Nesse contexto, o NCG pode ter contribuído para maior aporte de aminoácidos ao concepto, especialmente por sua relação com a síntese endógena de arginina, aminoácido envolvido na produção de óxido nítrico e na regulação do fluxo sanguíneo uteroplacentário. Além disso, os maiores níveis de glicose observados nos leitões logo após o nascimento sugerem melhor disponibilidade energética neonatal imediata, o que pode ter contribuído para o melhor desempenho dos leitões ao longo da lactação, refletido no maior peso ao desmame e no maior ganho de peso, independentemente de efeitos sobre o desempenho das matrizes nesse período.

O terço final da gestação é considerado um período crítico para o crescimento fetal, uma vez que aproximadamente um terço do desenvolvimento do concepto ocorre nos dias que antecedem o parto, aumentando substancialmente a demanda por nutrientes e energia (Theil, 2015). Nesse contexto, a suplementação com NCG pode desempenhar papel relevante ao atuar

como precursor funcional da arginina, aminoácido diretamente envolvido na síntese de óxido nítrico, na vasodilatação e na eficiência do fluxo sanguíneo uteroplacentário. Esse mecanismo favorece a transferência de nutrientes da matriz para o feto, contribuindo para um ambiente intrauterino metabolicamente mais eficiente, conforme descrito por Feng *et al.* (2018; 2022).

Os parâmetros bioquímicos avaliados no final da gestação reforçam essa hipótese, uma vez que fêmeas suplementadas com a associação de NCG e tributirina apresentaram menores concentrações plasmáticas de ureia, albumina e colesterol. A redução dos níveis de ureia sugere maior eficiência na utilização do nitrogênio dietético, indicando menor catabolismo proteico e maior direcionamento de aminoácidos para processos anabólicos, como o crescimento fetal. De forma complementar, as menores concentrações de albumina e colesterol podem refletir maior mobilização e utilização desses compostos no metabolismo materno-fetal, especialmente em um período caracterizado por elevada exigência nutricional.

Adicionalmente, a tributirina pode contribuir para esse processo ao atuar como fonte de ácidos graxos de rápida absorção e metabolismo, favorecendo o suprimento energético materno e fetal. A ingestão de lipídios na dieta leva à formação de quilomícrons, os quais tendem a priorizar o fornecimento de nutrientes ao feto em detrimento dos tecidos periféricos maternos durante a gestação avançada (Rebholz *et al.*, 2011). Além disso, a ação de lipoproteína lipase associada à placenta facilita a transferência de ácidos graxos ao conceito (Tian *et al.*, 2018), contribuindo para o suporte energético necessário ao crescimento fetal. Dessa forma, a suplementação com NCG, isoladamente ou em associação com a tributirina, pode otimizar o metabolismo materno e o ambiente intrauterino, refletindo positivamente no desenvolvimento fetal e no desempenho inicial dos leitões.

Como observado na Tabela 7, as dietas não influenciaram o número de leitões desmamados, resultado semelhante ao relatado por Feng *et al.* (2018), em estudo no qual o NCG também foi fornecido durante períodos equivalentes da gestação e lactação. No entanto, tanto a tributirina quanto o NCG mostraram potencial para influenciar positivamente o peso dos leitões ao desmame, indicando efeitos qualitativos sobre o desempenho dos leitões, mesmo na ausência de alterações no tamanho da leitegada. Estudos conduzidos por Murray *et al.* (2018) demonstraram que a suplementação direta de tributirina a leitões no período neonatal pode promover melhorias no desenvolvimento do lombo e no tamanho das fibras musculares ao longo da fase de creche, efeito associado à ativação e diferenciação de células-tronco satélites musculares (Murray *et al.*, 2018; 2021).

Embora esses efeitos tenham sido observados em condições de suplementação neonatal, evidências indicam que o crescimento muscular pós-natal é fortemente condicionado por

eventos que ocorrem ainda no período pré-natal, especialmente durante o terço médio e final da gestação, fase em que ocorre a miogênese e são estabelecidas as populações de células-tronco satélites residentes no músculo (Fiorotto, 2012; Hyttel, Kamstrup e Hyldig, 2011). Nesse contexto, a suplementação de fêmeas suínas gestantes com tributirina pode exercer efeitos indiretos sobre o desenvolvimento muscular da progênie ao modular o ambiente metabólico e nutricional materno durante períodos críticos da gestação, o que pode resultar em maior potencial de crescimento muscular ao longo da vida do animal, quando comparado a estratégias de suplementação exclusivamente neonatal.

Neste estudo, foram encontradas diferenças significativas para o peso ao desmame, o ganho de peso e o ganho de peso diário. Os grupos que receberam tributirina, NCG e a combinação de ambos apresentaram pesos ao desmame significativamente maiores em comparação ao grupo controle, indicando que a suplementação dietética teve impacto positivo no crescimento dos leitões. A tributirina pode ter melhorado a saúde intestinal e a absorção de nutrientes, resultando em aumento de peso, enquanto o NCG pode ter aumentado a disponibilidade de arginina, favorecendo o crescimento muscular. Dessa forma, a combinação de tributirina e NCG resultou no maior peso ao desmame, sugerindo efeito sinérgico entre os compostos. Esses resultados são relevantes, pois leitões mais pesados ao desmame tendem a apresentar melhor desempenho pós-desmame, o que é crucial para a eficiência econômica na produção suína.

O grupo que recebeu tributirina apresentou o maior ganho de peso, sugerindo que essa suplementação pode ter melhorado a saúde intestinal e a absorção de nutrientes, resultando em crescimento mais eficiente dos leitões. O grupo NCG também apresentou ganho superior ao controle, porém inferior ao da tributirina. A combinação de tributirina e NCG não demonstrou efeito sinérgico significativo para essa variável. Os resultados indicam que a suplementação com tributirina é mais eficaz em promover tanto o ganho total de peso quanto o ganho diário em comparação aos demais tratamentos, o que pode ser atribuído principalmente ao butirato oriundo da tributirina. Esses achados corroboram estudos como o de Dong *et al.* (2016), que constataram que a suplementação direcionada de butirato pode melhorar o crescimento de leitões com baixa viabilidade.

A suplementação de NCG e tributirina para fêmeas suínas durante a gestação e lactação apresenta resultados promissores para o desempenho das fêmeas e dos leitões. Embora esses aditivos não tenham impactado significativamente o ganho de peso das matrizes, demonstraram efeitos positivos sobre as reservas energéticas das fêmeas ao parto, além de melhorar parâmetros bioquímicos, como os níveis de glicose sanguínea dos neonatos. O NCG destacou-

se por aumentar o peso ao nascimento e a proporção de leitões com pesos adequados, enquanto a tributirina contribuiu para maior ganho de peso e melhor peso ao desmame. Esses achados enfatizam a importância da nutrição adequada das fêmeas suínas, não apenas para o desempenho das matrizes, mas também para assegurar melhores resultados produtivos da progênie, destacando a relevância de estratégias nutricionais bem planejadas para fêmeas suínas hiperprolíficas.

5 CONCLUSÃO

A suplementação de NCG e a combinação de NCG e tributirina são eficazes no aumento da reserva energética de fêmeas suínas ao parto e também no aumento do peso de leitões ao nascimento, contribuindo para uma maior proporção de neonatos com peso superior a 1,200 kg e redução da quantidade de leitões com menos de 0,800 kg. A tributirina e o NCG, influenciam nos parâmetros bioquímicos sanguíneos proteicos e de glicose de fêmeas suínas, melhoram os níveis de glicose sanguínea dos leitões ao nascimento e promovem um aumento no ganho de peso durante a lactação e aumento de peso dos leitões ao desmame.

REFERÊNCIAS

- ABPA. Associação Brasileira de Proteína Animal. **Relatório Anual 2024**, 2024. Disponível em: https://abpa-br.org/wp-content/uploads/2024/04/ABPARelatorioAnual2024_capa_frango.pdf. Acesso em: 10 fev. 2024.
- ABREU, Márvio Lobão Teixeira; FONTES, Dalton de Oliveira; NOGUEIRA, E. T. Exigências de aminoácidos para suínos. In: : SAKOMURA, N. K.; SILVA, J. H. V. da; COSTA, F. G. P.; FERNANDES, J. B. K.; HAUSCHILD, L. **Nutrição de não ruminantes**. Jaboticabal: FUNEP, p. 262-284, 2014.
- AOAC. Association of official analytical chemists. **Official methods of analysis of AOAC International**, 1990.
- BAXTER, E. M.; SCHMITT, O.; PEDERSEN, L. J. Managing the litter from hyperprolific sows. In: FARMER, Chantal. **The suckling and weaned piglet**. Wageningen: Academic Publishers, 2020. p. 347-356.
- CAI, Shuang *et al.* Maternal N-carbamylglutamate supply during early pregnancy enhanced pregnancy outcomes in sows through modulations of targeted genes and metabolism pathways. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, United States, v. 66, n. 23, p. 5845-5852, June 2018.

DE VOS, Maartje *et al.* Nutritional interventions to prevent and rear low-birthweight piglets. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, Berlin, v. 98, n. 4, p. 609-619, Aug. 2014.

DECALUWÉ, Ruben *et al.* Piglets' colostrum intake associates with daily weight gain and survival until weaning. **Livestock Science**, Netherlands, v. 162, p. 185-192, Apr. 2014.

DECLERCK, I. *et al.* Sow and piglet factors determining variation of colostrum intake between and within litters. **Animal**, United Kingdom, v. 11, n. 8, p. 1336-1343, Aug. 2017.

DONG, Li *et al.* Supplementation of tributyrin improves the growth and intestinal digestive and barrier functions in intrauterine growth-restricted piglets. **Clinical Nutrition**, United Kingdom, v. 35, n. 2, p. 399-407, Apr. 2016.

EGORIN, Merrill J. *et al.* Plasma pharmacokinetics of butyrate after intravenous administration of sodium butyrate or oral administration of tributyrin or sodium butyrate to mice and rats. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, Germany, v. 43, n. 6, p. 445-453, 1999.

FARMER, Chantal; EDWARDS, S. A. Improving the performance of neonatal piglets. **Animal**, United Kingdom, v. 16, p. 100350, June 2022.

FARMER, Chantal; QUESNEL, Hélène. Nutritional, hormonal, and environmental effects on colostrum in sows. **Journal of Animal Science**, United States, v. 87, n. suppl_13, p. 56-64, Apr. 2009.

FENG, Tao *et al.* N-Carbamylglutamate improves reproductive performance and alters fecal microbiota and serum metabolites of primiparous sows during gestation after fixed-time artificial insemination. **Biology**, Basel, v. 11, n. 10, p. 1432, Sep. 2022.

FENG, Tao *et al.* Supplementation with N-carbamylglutamate and vitamin C: improving gestation and lactation outcomes in sows under heat stress. **Animal Production Science**, Australia, v. 58, n. 10, p. 1854-1859, July 2017.

FIOROTTO, Marta. The making of a muscle. **The Biochemist**, London, v. 34, n. 3, p. 4-11, June 2012.

FLYNN, N. E. *et al.* The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, France, v. 56, n. 9, p. 427-438, Nov. 2002.

FRANK, Jason William *et al.* Oral N-carbamylglutamate (NCG) supplementation increases growth rate in sow-reared piglets. **American Society for Nutrition**, United Kingdom, v. 20, n. 4, p. A425, Mar. 2006.

FULLER, M. F. *et al.* Effects of the amount and quality of dietary protein on nitrogen metabolism and protein turnover of pigs. **British Journal of Nutrition**, United Kingdom, v. 58, n. 2, p. 287-300, Sep. 1987.

GAILLARD, Charlotte *et al.* Exploration of individual variability to better predict the nutrient requirements of gestating sows. **Journal of Animal Science**, United States, v. 97, n. 12, p.

4934-4945, Dec. 2019.

GUILLOTEAU, P. *et al.* From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate. **Nutrition Research Reviews**, United Kingdom, v. 23, n. 2, p. 366-384, Dec. 2010.

HANSEN, Christaia Fink *et al.* Intrauterine growth-restricted piglets defined by their head shape have impaired survival and growth during the suckling period. **Animal Production Science**, Australia, v. 59, n. 6, p. 1056-1062, 2018.

HASAN, Shah *et al.* Factors affecting sow colostrum yield and composition, and their impact on piglet growth and health. **Livestock Science**, Netherlands, v. 227, p. 60-67, July 2019.

HYTTEL, Poul; KAMSTRUP, Kristian M.; HYLDIG, Sara. From hatching into fetal life in the pig. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 39, n. 1, p. s203-s221, 2011.

IEZZI, Simona *et al.* Stage-specific modulation of skeletal myogenesis by inhibitors of nuclear deacetylases. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, United States, v. 99, n. 11, p. 7757-7762, May 2002.

KABLAR, Boris *et al.* MyoD and Myf-5 differentially regulate the development of limb versus trunk skeletal muscle. **Development**, United Kingdom, v. 124, n. 23, p. 4729-4738, Dec. 1997.

KANEKO, Jiro Jery; HARVEY, John W.; BRUSS, Michael L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 6th ed. Cambridge: Academic Press, 2008.

LANGENDIJK, Pieter. Latest advances in sow nutrition during early gestation. **Animals**, United Kingdom, v. 11, n. 6, p. 1720, June 2021.

LEE, Jerry SH *et al.* Nuclear lamin A/C deficiency induces defects in cell mechanics, polarization, and migration. **Biophysical Journal**, United States, v. 93, n. 7, p. 2542-2552, Oct. 2007.

LI, Q.; WANG, Y.; SUN, J. Effects of Dietary Tributyrin on Milk Composition and Colostrum Quality in Lactating Sows. **Animal Nutrition**, China, v. 8, n. 3, p. 152-160, 2022.

LI, Q.; WANG, Y.; SUN, J. Impact of Tributyrin Supplementation on Meat Quality and Fatty Acid Composition in Weaned Piglets. **Animal Nutrition**, China, v. 9, n. 2, p. 145-153, 2023.

LI, Y. X. *et al.* N-carbamylglutamate, a promising functional feed additive in swine production: A review. **Animal Feed Science and Technology**, Netherlands, v. 303, p. 115719, 2023.

LIU, X. D. *et al.* Effects of dietary L-arginine or N-carbamylglutamate supplementation during late gestation of sows on the miR-15b/16, miR-221/222, VEGFA and eNOS expression in umbilical vein. **Amino Acids**, Austria, v. 42, p. 2111-2119, 2012.

MATEO, R. D. *et al.* Effects of dietary arginine supplementation during gestation and lactation on the performance of lactating primiparous sows and nursing piglets. **Journal of**

Animal Science, United States, v. 86, n. 4, p. 827-835, Apr. 2008.

MURRAY, Robert L. *et al.* Dietary tributyrin, an HDAC inhibitor, promotes muscle growth through enhanced terminal differentiation of satellite cells. **Physiological Reports**, United States, v. 6, n. 10, p. e13706, May 2018.

MURRAY, Robert L. *et al.* Tributyrin, a butyrate pro-drug, primes satellite cells for differentiation by altering the epigenetic landscape. **Cells**, Switzerland, v. 10, n. 12, p. 3475, Dec. 2021.

PALENCIA, Jorge Y. P. *et al.* Effectiveness of citrulline and N-carbamoyl glutamate as arginine precursors on reproductive performance in mammals: A systematic review. **PLoS One**, United States, v. 13, n. 12, p. e0209569, Dec. 2018.

PURI, Pier Lorenzo *et al.* Class I histone deacetylases sequentially interact with MyoD and pRb during skeletal myogenesis. **Molecular Cell**, United States, v. 8, n. 4, p. 885-897, Oct. 2001.

REBHOLZ, Sandra L. *et al.* Dietary fat impacts fetal growth and metabolism: uptake of chylomicron remnant core lipids by the placenta. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, United States, v. 301, n. 2, p. E416-E425, May 2011.

THEIL, Peter Kappel. Transition feeding of sows. *In*: FARMER, Chantal. **The gestating and lactating sow**. Wageningen Academic Publishers, 2015. p. 415-424.

THEIL, Peter Kappel *et al.* Feeding the modern sow to sustain high productivity. **Molecular Reproduction and Development**, United States, v. 90, n. 7, p. 517-532, July 2023.

THEIL, Peter Kappel; LAURIDSEN, Charlotte; QUESNEL, Helene. Neonatal piglet survival: impact of sow nutrition around parturition on fetal glycogen deposition and production and composition of colostrum and transient milk. **Animal**, United Kingdom, v. 8, n. 7, p. 1021-1030, July 2014.

THEIL, Peter Kappel; FARMER, Chantal; FEYERA, Takele. Physiology and nutrition of late gestating and transition sows. **Journal of Animal Science**, United States, v. 100, n. 6, p. skac176, June 2022.

TIAN, L. *et al.* The effect of maternal obesity on fatty acid transporter expression and lipid metabolism in the full-term placenta of lean breed swine. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, United Kingdom, v. 102, n. 1, p. e242-e253, 2018.

TUMMARUK, Padet; DE RENSIS, Fabio; KIRKWOOD, Roy N. Managing prolific sows in tropical environments. **Molecular Reproduction and Development**, United States, v. 90, n. 7, p. 533-545, July 2023.

WANG, Chunchun *et al.* Effects of tributyrin on growth performance, intestinal microflora and barrier function of weaned pigs. **Animal Feed Science and Technology**, Netherlands, v. 258, p. 114311, Oct. 2019.

WU, G. *et al.* Impacts of amino acid nutrition on pregnancy outcome in pigs: mechanisms and

implications for swine production. **Journal of Animal Science**, United States, v. 88, n. suppl_13, p. E195-E204, Apr. 2010.

WU, Guoyao. Functional amino acids in nutrition and health. **Amino Acids**, Austria, v. 45, n. 3, p. 407-411, Sep. 2013.

WU, Guoyao; KNABE, Darrell A.; KIM, Sung Woo. Arginine nutrition in neonatal pigs. **The Journal of Nutrition**, United States, v. 134, n. 10, p. 2783S-2790S, Oct. 2004.

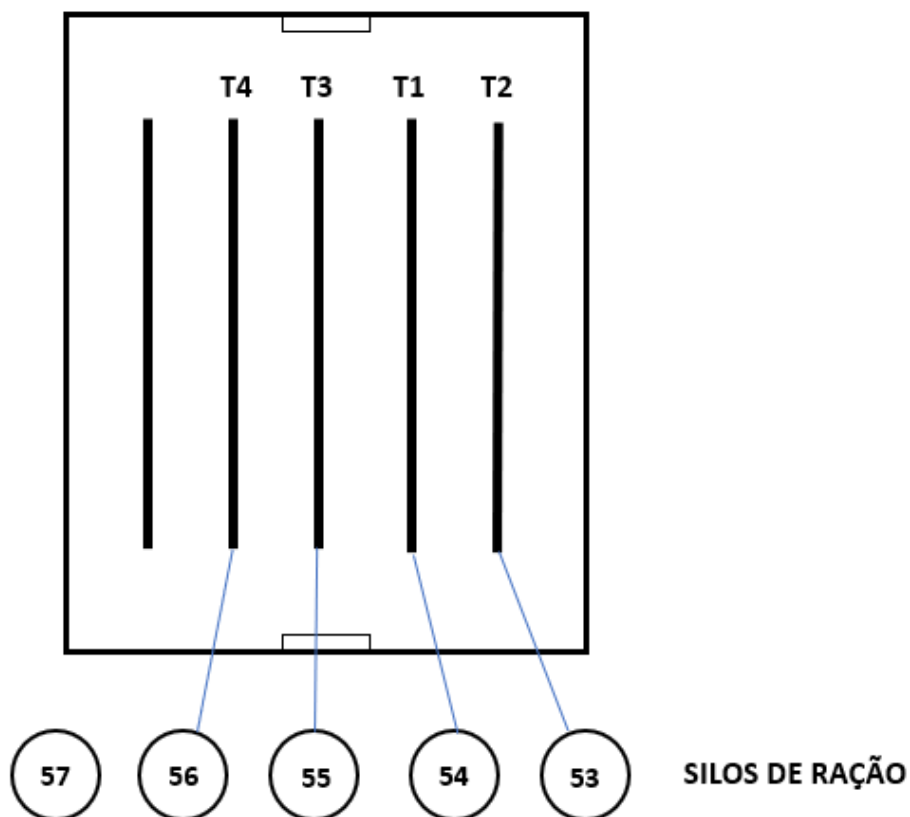
WYSS, Markus; KADDURAH-DAOUK, Rima. Creatine and creatinine metabolism. **Physiological Reviews**, United States, v. 80, n. 3, p. 1107-1213, July 2000.

XING, Yueteng *et al.* Meat quality and fatty acid profiles of Chinese Ningxiang pigs following supplementation with N-carbamylglutamate. **Animals**, United Kingdom, v. 10, n. 1, p. 88, Jan. 2020.

ZHANG, B. *et al.* Effect of Dietary N-Carbamylglutamate Levels on Reproductive Performance of Gilts. **Reproduction in Domestic Animals**, United Kingdom, v. 49, n. 5, p. 740-745, July 2014.

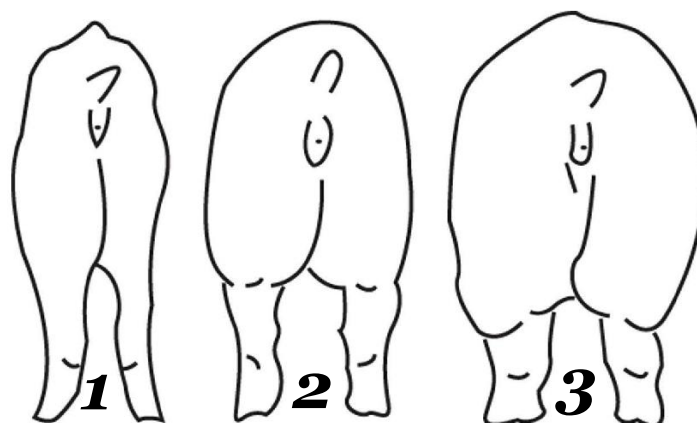
ZHANG, Wen-Xin *et al.* Effects of dietary supplementation with combination of tributyrin and essential oil on gut health and microbiota of weaned piglets. **Animals**, United Kingdom, v. 10, n. 2, p. 180, Jan. 2020.

Figura 1 – Esquema da distribuição dos tratamentos no galpão de gestação, de acordo com os silos de ração



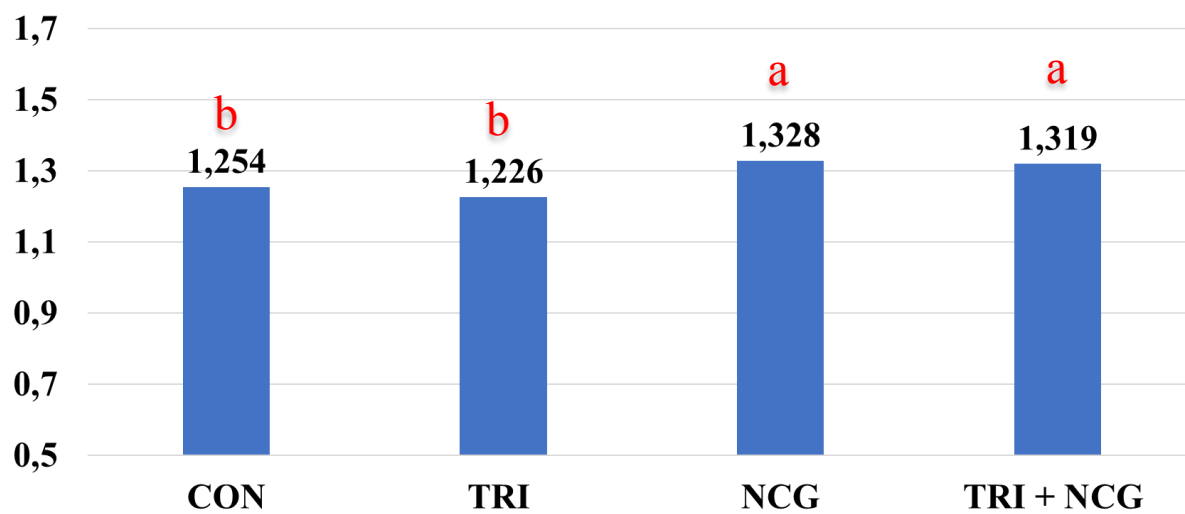
T1- Controle: dieta basal; T2 - Tributirina: dieta basal + 0,1% de tributirina; T3 - NCG: dieta basal + 0,1% de NCG; T4 - tributirina + NCG: dieta basal + 0,1% de tributirina e 0,1 % de NCG.

Figura 2 - Imagem representativa do escore de condição corporal de fêmeas suínas, classificadas em: 1) magra; 2) ideal; 3) gorda.



Fonte: semanticscholar, 2010.

Figura 3 – Peso ao nascimento, em Kg, dos leitões em função do tratamento dietético das matrizes



CON – Tratamento controle; TRI – 0,1% de tributirina; NCG – 0,1% de N-carbamilglutamato.

Figura 4 – Estratificação do peso ao nascimento dos leitões em função do tratamento dietético das matrizes

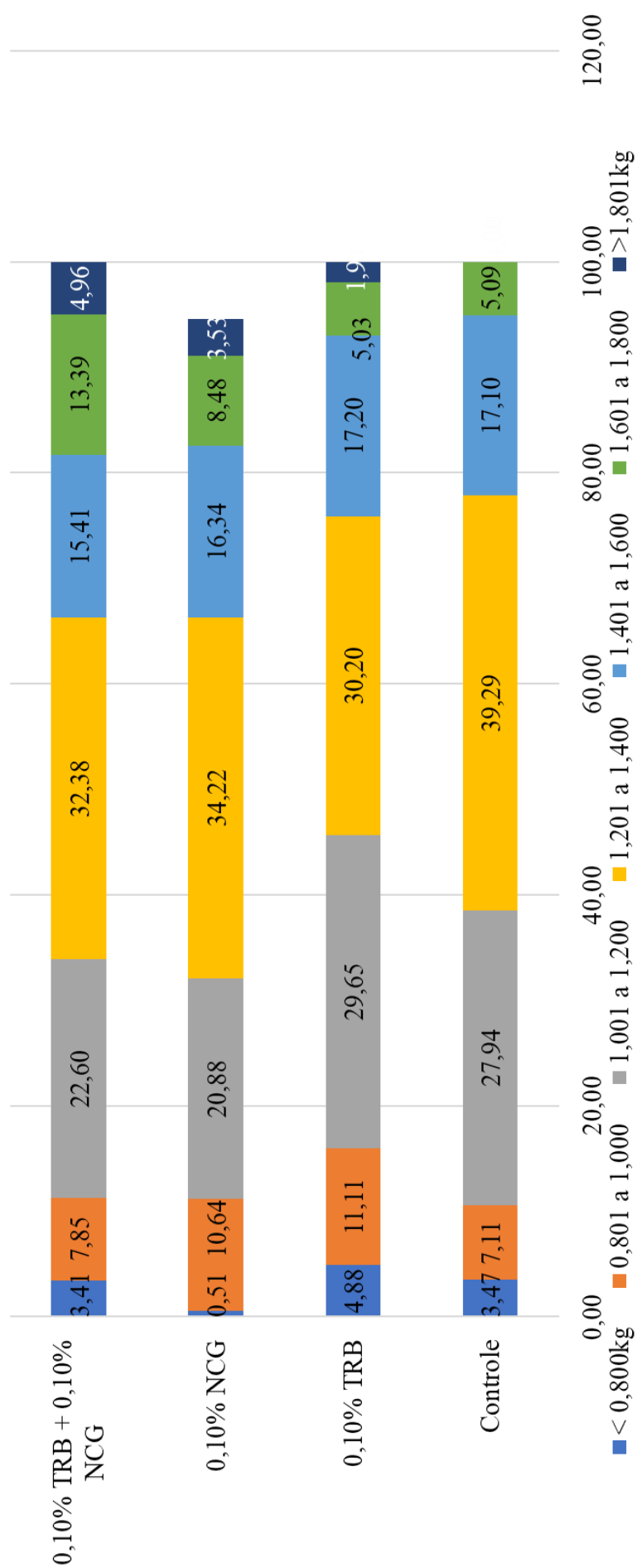
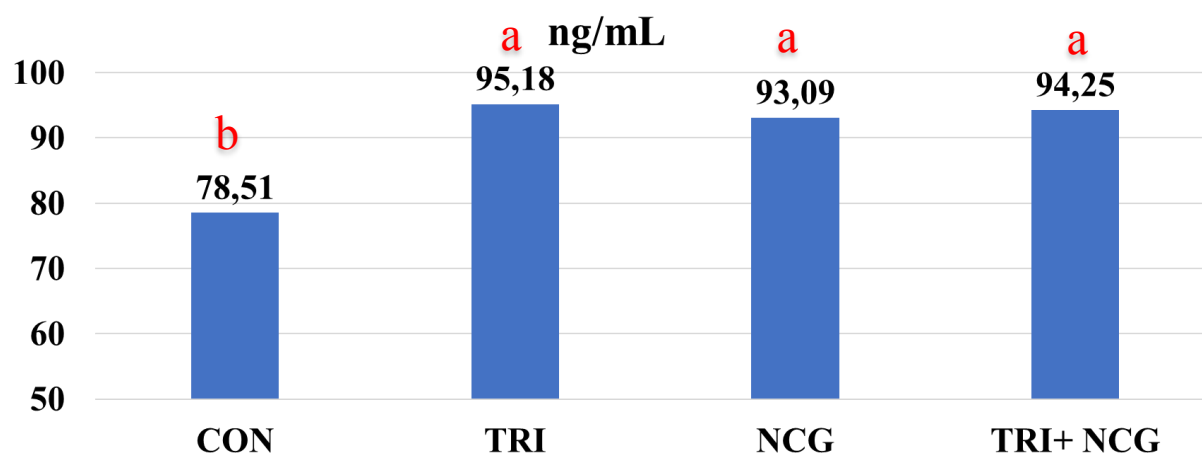


Figura 5 - Glicose sanguínea de leitões ao nascimento em função das dietas



CON – Tratamento controle; TRI – 0,1% de tributirina; NCG – 0,1% de N-carbamilglutamato.

Tabela 1 - Composição em ingredientes e nutricional das dietas fornecidas às matrizes durante a gestação (80 aos 91 dias)

Ingredientes (kg)	CON	TRI	NCG	TRI + NCG
Milho 7,86% PB	60,941	60,841	60,841	60,741
Casca de soja	17,777	17,777	17,777	17,777
Farelo de soja 46% PB	15,222	15,222	15,222	15,222
Farinha de carne	3,111	3,111	3,111	3,111
Calcário	0,506	0,506	0,506	0,506
Sal comum	0,500	0,500	0,500	0,500
Livelle reprodução ¹	0,889	0,889	0,889	0,889
Bentonita	0,444	0,444	0,444	0,444
Levedura de cana	0,278	0,278	0,278	0,278
DL-metionina 99%	0,121	0,121	0,121	0,121
L-lisina 78,8%	0,107	0,107	0,107	0,107
L-treonina 99%	0,104	0,104	0,104	0,104
Tributirina	-	0,100	-	0,100
N-carbamilglutamato	-	-	0,100	0,100
Total	100,0	100,0	100,0	100,0
Valores Calculados				
Energia metabolizável kcal/kg	3122,340	3118,890	3118,890	3115,43
Proteína bruta %	16,099	16,091	16,091	16,083
Arginina digestível %	0,902	0,902	0,902	0,902
Lisina digestível %	0,737	0,737	0,737	0,737
Cálcio %	0,687	0,687	0,687	0,687
Valina digestível %	0,612	0,612	0,612	0,612
Treonina digestível %	0,577	0,577	0,577	0,577
Fósforo disponível %	0,264	0,264	0,264	0,264
Metionina digestível %	0,328	0,328	0,328	0,328
Triptofano digestível %	0,141	0,141	0,141	0,141
Sódio %	0,226	0,226	0,226	0,226
Relação dos aminoácidos com a lisina				
Arg:Lis	122:100	122:100	122:100	122:100
Val:Lis	88:100	88:100	88:100	88:100
Tre:Lis	78:100	78:100	78:100	78:100
Met:Lis	44:100	44:100	44:100	44:100
Tri:Lis	19:100	19:100	19:100	19:100

¹Conteúdo mínimo por Kg: Fabricante não disponibiliza a composição e as concentrações.

CON: Controle; TRI: Tributirina; NCG: N-carbamilglutamato; TRI + NCG: Tributirina + N-carbamilglutamato

Tabela 2 - Composição em ingredientes e nutricional das dietas fornecidas às matrizes durante a transição (92 aos 110 dias de gestação)

Ingredientes (kg)	CON	TRI	NCG	TRI + NCG
Milho 7,86% PB	59,126	59,026	59,026	58,926
Casca de soja	17,778	17,778	17,778	17,778
Farelo de soja 46% PB	15,444	15,444	15,444	15,444
Farinha de carne	2,722	2,722	2,722	2,722
Sal comum	0,150	0,150	0,150	0,150
Óleo de soja	1,667	1,667	1,667	1,667
Calcário	0,494	0,494	0,494	0,494
Livelle reprodução ¹	0,800	0,800	0,800	0,800
Bentonita	0,444	0,444	0,444	0,444
Levedura de cana	0,278	0,278	0,278	0,278
DL-metionina 99%	0,126	0,126	0,126	0,126
L-lisina 78,8%	0,112	0,112	0,112	0,112
L-treonina 99%	0,109	0,109	0,109	0,109
Bicarbonato de sódio	0,750	0,750	0,750	0,750
Tributirina	-	0,100	-	0,100
N-carbamilglutamato	-	-	0,100	0,100
Total	100,0	100,0	100,0	100,0
Valores Calculados				
Energia metabolizável kcal/kg	3197,406	3193,989	3193,989	3190,53
Proteína bruta %	15,903	15,8961	15,8961	15,888
Arginina digestível %	0,893	0,893	0,893	0,893
Lisina digestível %	0,737	0,737	0,737	0,737
Cálcio %	0,641	0,641	0,641	0,641
Valina digestível %	0,606	0,606	0,606	0,606
Treonina digestível %	0,578	0,578	0,578	0,578
Fósforo disponível %	0,241	0,241	0,241	0,241
Metionina digestível %	0,330	0,330	0,330	0,330
Triptofano digestível %	0,141	0,141	0,141	0,141
Sódio %	0,852	0,852	0,852	0,852
Relação dos aminoácidos com a lisina				
Arg:Lis	121:100	121:100	121:100	121:100
Val:Lis	82:100	82:100	82:100	82:100
Tre:Lis	78:100	78:100	78:100	78:100
Met:Lis	44:100	44:100	44:100	44:100
Tri:Lis	19:100	19:100	19:100	19:100

¹Conteúdo mínimo por Kg: Fabricante não disponibiliza a composição e as concentrações.

CON: Controle; TRI: Tributirina; NCG: N-carbamilglutamato; TRI + NCG: Tributirina + N-carbamilglutamato

Tabela 3 - Composição em ingredientes e nutricional das dietas fornecidas às matrizes durante a lactação (110 aos 25 dias)

Ingredientes (kg)	CON	TRI	NCG	TRI + NCG
Milho 7,86% PB	53,773	53,773	53,773	53,773
Farelo de soja 46% PB	30,000	30,000	30,000	30,000
Farinha de carne	3,667	3,667	3,667	3,667
Açúcar	5,000	5,000	5,000	5,000
Óleo de soja	4,000	4,000	4,000	4,000
Calcário	0,800	0,800	0,800	0,800
Livelle reprodução ¹	0,800	0,800	0,800	0,800
Açúcar	0,500	0,500	0,500	0,500
Bentonita	0,444	0,444	0,444	0,444
Levedura de cana	0,278	0,278	0,278	0,278
DL-metionina 99%	0,189	0,189	0,189	0,189
L-lisina 78,8%	0,215	0,215	0,215	0,215
L-treonina 99%	0,201	0,201	0,201	0,201
Valina	0,105	0,105	0,105	0,105
Triptofano	0,028	0,028	0,028	0,028
Total	100,0	100,0	100,0	100,0
Tributirina (<i>on top</i>)	-	0,100	-	0,100
N-carbamilglutamato (<i>on top</i>)	-	-	0,100	0,100
Valores Calculados				
Energia metabolizável kcal/kg	3505,502	3505,502	3505,502	3505,502
Proteína bruta %	20,395	20,395	20,395	20,395
Arginina digestível %	1,245	1,245	1,245	1,245
Lisina digestível %	1,108	1,108	1,108	1,108
Cálcio %	0,821	0,821	0,821	0,821
Valina digestível %	0,922	0,922	0,922	0,922
Treonina digestível %	0,839	0,839	0,839	0,839
Fósforo disponível %	0,300	0,300	0,300	0,300
Metionina digestível %	0,450	0,450	0,450	0,450
Triptofano digestível %	0,237	0,237	0,237	0,237
Sódio %	0,232	0,232	0,232	0,232
Relação dos aminoácidos com a lisina				
Arg:Lis	112:100	112:100	112:100	112:100
Val:Lis	83:100	83:100	83:100	83:100
Tre:Lis	75:100	75:100	75:100	75:100
Met:Lis	40:100	40:100	40:100	40:100
Tri:Lis	21:100	21:100	21:100	21:100

¹Conteúdo mínimo por Kg: Fabricante não disponibiliza a composição e as concentrações.

CON: Controle; TRI: Tributirina; NCG: N-carbamilglutamato; TRI + NCG: Tributirina + N-carbamilglutamato

Tabela 4 - Parâmetros bioquímicos sanguíneos de matrizes suínas durante a gestação em função das dietas aos 110 de gestação

Variável	Dieta				Valor de P ¹
	CON ^a	TRI ^b	NCG ^c	TRI + NCG ^d	
Albumina g/dL	3,85ab	3,93a	3,54b	3,19c	0,001
Colesterol mg/dL	78,26a	76,96a	77,05a	68,67b	0,001
Creatinina mg/dL	4,33a	4,57a	3,82b	3,74b	0,001
Glicose mg/dL	94,71a	89,45a	73,27b	78,71b	0,001
Proteína total g/dL	6,59a	6,42a	5,82b	5,31c	0,001
Triglicerídeos mg/dL	25,55	23,92	25,00	23,04	0,430
Ureia mg/dL	37,30a	36,38ab	37,05ab	34,96b	0,026

^aDieta controle (dieta basal); ^bTributirina - dieta basal + 0,1% de tributirina; ^cN-carbamilglutamato - dieta basal + 0,1% de N-carbamilglutamato (NCG); ^dTributirina + N-carbamilglutamato - dieta basal + 0,1% de tributirina e 0,1 % de NCG; ^eerro padrão da média.

¹Teste de Tukey a 5% de probabilidade.

Tabela 5 - Desempenho de matrizes suínas no período de 77 a 110 dias de gestação em função das dietas experimentais

Variável	Tratamentos				Valor de P ¹
	CON ^a	TRI ^b	NCG ^c	TRI + NCG ^d	
Matrizes (n)	40	39	41	39	-
OP	3,75	3,90	3,73	3,46	0,898
CR (kg/dia)	2,99	3,06	2,94	3,07	0,787
Peso (Kg)					
77 G (dias)	238,03	238,83	233,49	236,01	0,592
110 G (dias)	265,85	266,87	261,72	263,71	0,097
GP (kg)	27,82	28,04	28,23	27,64	0,145
ET P2 (mm)					
77 G (dias)	11,89	12,23	10,80	12,39	0,345
110 G (dias)	13,40 ^c	14,80 ^{bc}	15,83 ^a	16,37 ^a	0,017
Ganho ET (mm)	1,51 ^c	2,57 ^{bc}	5,03 ^a	3,98 ^a	0,038

^aDieta basal; ^btributirina - dieta basal + 0,1% de tributirina; ^cN-carbamilglutamato - dieta basal + 0,1% de N-carbamilglutamato (NCG); ^dtributirina + NCG - dieta basal + 0,1% de tributirina e 0,1 % de NCG.

Abreviações: OP - ordem de parto; CR - consumo de ração; GP - ganho de peso; ET - espessura de toucinho; G - dias de gestação;

¹Teste de Tukey a 5% de probabilidade.

Tabela 6 – Desempenho de matrizes suínas ao parto em função das dietas experimentais

Variável	Tratamentos				Valor de P ¹
	CON ^a	TRI ^b	NCG ^c	TRI + NCG ^d	
Matrizes (n)	40	39	41	39	-
DP (h)	3:53	3:27	3:41	3:49	0,153
Nascidos vivos	16,55	15,87	15,54	16,18	0,101
Natimortos	1,31	1,41	1,42	0,94	0,090
Mumificados	0,38	0,31	0,32	0,41	0,183

^aDieta basal; ^btributirina - dieta basal + 0,1% de tributirina; ^cN-carbamilglutamato - dieta basal + 0,1% de N-carbamilglutamato (NCG); ^dtributirina + NCG - dieta basal + 0,1% de tributirina e 0,1 % de NCG.

Abreviações: DP - duração de parto. ¹Teste de Tukey a 5% de probabilidade.

Tabela 7 - Desempenho de matrizes e leitões na lactação em função do tratamento dietético das matrizes

Variável	Tratamentos				Valor de P ¹
	CON ^a	TRI ^b	NCG ^c	TRI + NCG ^d	
Matrizes (n)	40	39	41	39	-
Matrizes					
Peso 23 dias (kg)	233,45	235,45	232,73	242,70	0,558
Perda de peso (kg)	32,40	31,47	28,99	21,05	0,092
ET 23 dias (mm)	10,18	10,00	9,37	10,74	0,259
Perda de ET (mm)	3,22	4,80	6,14	5,31	0,071
Leitões					
Nº desmamados	12,95	12,50	13,57	13,30	0,187
Peso ao desmame (kg)	6,052b	6,307a	6,293a	6,329a	0,015
Ganho de peso (kg)	4,798c	5,075a	4,950ab	4,900 bc	0,046
Ganho de peso diário (kg)	0,192b	0,203ab	0,198b	0,196b	0,035

^aDieta basal; ^btributirina - dieta basal + 0,1% de tributirina; ^cN-carbamilglutamato - dieta basal + 0,1% de N-carbamilglutamato (NCG); ^dtributirina + NCG - dieta basal + 0,1% de tributirina e 0,1 % de NCG. ET - espessura de toucinho no ponto P2. ¹Teste de Tukey a 5% de probabilidade. Médias seguidas por letras distintas (ab), nas linhas, indicam diferença entre os tratamentos dietéticos.

TERCEIRA PARTE

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na presente tese foi abordada a relevância da suplementação de N-carbamilglutamato (NCG) e tributirina para fêmeas suínas durante os períodos de gestação e lactação, com o objetivo de mitigar os efeitos da hiperprolificidade, melhorar o desempenho reprodutivo e produtivo das fêmeas e o desempenho dos leitões. Na revisão sistemática, foi demonstrado que a suplementação de NCG não apenas aumenta a expressão de genes relacionados ao desempenho reprodutivo, mas também modula parâmetros bioquímicos sanguíneos essenciais, promovendo benefícios significativos tanto para as matrizes quanto para seus leitões. No estudo experimental, observou-se que a suplementação com N-carbamilglutamato e tributirina esteve associada a melhorias nos parâmetros bioquímicos sanguíneos de fêmeas e leitões, bem como ao maior peso ao nascimento e ao maior ganho de peso dos leitões ao desmame. Esses resultados sugerem melhor aproveitamento metabólico e aumento das reservas energéticas das matrizes suínas, refletindo positivamente no desempenho da progênie. Esses achados destacam a importância da nutrição funcional para as fêmeas suínas como uma estratégia fundamental para otimizar a saúde e o desempenho dos animais oriundos da hiperprolificidade. Além disso, a pesquisa evidencia a necessidade de mais estudos para aprofundar a compreensão dos mecanismos fisiológicos envolvidos, definindo o percentual e o período ideais de utilização desses dois compostos, a fim de validar os efeitos benéficos da suplementação na prática da suinocultura. Em resumo, a utilização de NCG e tributirina nas dietas das matrizes pode ser uma abordagem eficaz para enfrentar os desafios associados à hiperprolificidade, contribuindo para uma produção mais sustentável, eficaz e lucrativa.