

APLICAÇÃO DE β -AGONISTAS NA PRODUÇÃO ANIMAL*

Introdução

A crescente demanda por alimentos gerada pelo aumento vertiginoso da população humana fez com que nas últimas décadas diversas áreas do conhecimento venham trabalhando na produção maior de alimentos, uma vez que modelos matemáticos evidenciam que a população humana deverá dobrar nos próximos 40 anos, e desta forma a quantidade necessária de alimento para atender as necessidades nutricionais humanas nos próximos 40 anos é exorbitante.

Os produtos de origem animal apresentam um papel central na dieta ocidental, sendo que cerca de 70% do que é consumido de proteínas é de origem de animal. Ao mesmo tempo, existe uma preocupação constante com os riscos oferecidos pelo consumo de produtos de origem animal, especialmente com relação à gordura, e os riscos cardiovasculares associados. Desta forma, os processos tecnológicos envolvidos nos processos de produção de produtos de origem animal, especialmente na criação destes, buscam por uma eficiência máxima do processo de criação. O grande desafio parece ser aumentar ao máximo a eficiência da produtividade, aumentando o que é produzido (leite ou carne) e tentando reduzir o que é consumido (ração, suplementos) para alcançar esta produção. Além disso, a produção de animais mais magros, e um sistema de produção que renda mais lucros aos produtores são objetivos comuns.

Tecnologias que reduzam a quantidade de alimento consumido por grama unidade de produto (carne, por exemplo) são de interesse tanto dos produtores quanto dos consumidores, uma vez que os custos com alimentação dos animais de fazenda e insumos usados na produção de pastagens e armazenamento destas são os principais custos da produção, e a produção mais eficiente reduz a eliminação de excrementos dos animais, incluindo metano, ajudando no sentido de reduzir o impacto ambiental da produção animal.

Novas tecnologias desenvolvidas com objetivo de atender estas expectativas levaram a adoção de substâncias estudadas e desenvolvidas para alterar o metabolismo dos animais, os modificadores metabólicos. Estas substâncias incluem a somatotropina (hormônio do crescimento ou GH), o hormônio liberador do GH (GHRH), esteróides e β -agonistas. O objetivo deste trabalho é revisar a aplicação e efeitos dos β -agonistas na produção animal.

* Seminário apresentado pelo aluno ÁLAN GOMES PÖPPL na disciplina BIOQUÍMICA DO TECIDO ANIMAL, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no primeiro semestre de 2009. Professor responsável pela disciplina: Félix H. D. González.

Fisiologia da medula adrenal e os receptores adrenérgicos

As catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) são os hormônios secretados pelo sistema nervoso simpático. Conceitualmente a noradrenalina é mais secretada como neurotransmissor nos terminais simpáticos pós-ganglionares, podendo chegar à circulação frente a uma hiperestimulação simpática, ao passo que a adrenalina é o principal hormônio secretado pela medula adrenal frente a situações de estresse, preparando o organismo para situações de luta ou fuga. Os efeitos das catecolaminas são mediados por receptores periféricos do tipo α e do tipo β , os quais normalmente apresentam efeitos antagônicos (p. ex. vasoconstrição α contra vasodilatação β).

As catecolaminas são sintetizadas a partir do aminoácido tirosina que sofre diversas transformações até dar origem à noradrenalina e à adrenalina (tirosina $\rightarrow$ di-hidroxi-fenilalanina (DOPA) $\rightarrow$ dopamina $\rightarrow$ noradrenalina $\rightarrow$ adrenalina). O sangue que irriga a medula é oriundo do córtex adrenal, e apresenta uma elevada concentração de cortisol. Este estimula fortemente a expressão da enzima PNMT, responsável pela transformação da noradrenalina em adrenalina. A taxa de síntese das catecolaminas é regulada pela ação da enzima limitante tirosina hidroxilase, que transforma a tirosina em DOPA. A secreção das catecolaminas, indiferente se nos terminais simpáticos pós-ganglionares ou na medula adrenal, ocorre por despolarização das células pós-ganglionares após estímulo da acetilcolina liberada pela fibra pré-ganglionar. Em estados basais, a concentração de noradrenalina é de 2 a 5 vezes maior que de adrenalina, apesar de haver muitas variações entre as espécies e até mesmo dos indivíduos de uma mesma espécie.

As três catecolaminas principais (dopamina, noradrenalina e adrenalina) são relacionadas estruturalmente (Figura 1) e principalmente a adrenalina e noradrenalina podem precipitar uma série de funções fisiológicas, seja por estimulação sináptica no sistema nervoso central, inervação direta de determinados órgãos pelos nervos simpáticos, ou ainda na circulação com ação hormonal. Estas ações incluem estado de alerta, dilatação das pupilas, piloereção, sudorese, dilatação bronquial, taquicardia, inibição da musculatura lisa no trato gastrointestinal, constrição de esfíncteres e relaxamento do miométrio. Como resultado destes efeitos, a taxa metabólica aumenta em 20 a 30%. Estas observações levaram ao desenvolvimento do conceito da existência de diferentes tipos de receptores adrenérgicos, as vezes com funções antagônicas, para explicar como as catecolaminas podem controlar várias funções metabólicas e fisiológicas. A criação de análogos da noradrenalina, bem como o advento da biologia molecular, auxiliaram na caracterização destes receptores, e a medida que estes análogos foram sendo criados, algumas substâncias se tornaram disponíveis (Figura 2) com a possibilidade de estimular, ou inibir, uma determinada função.

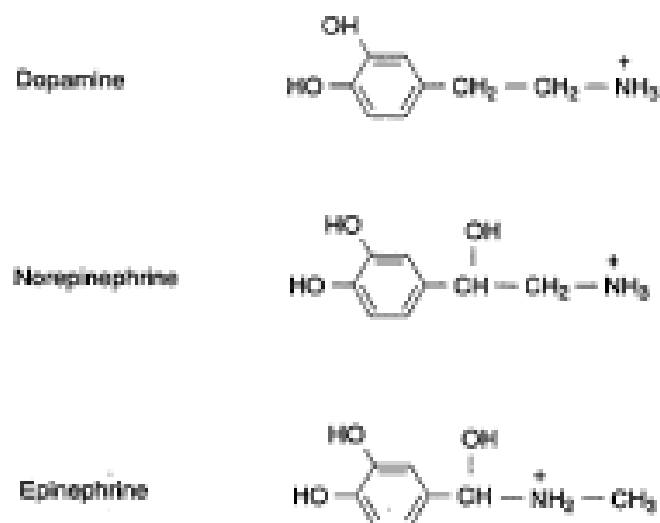


Figura 1. Estrutura química das catecolaminas endógenas dopamina, noradrenalina e adrenalina.

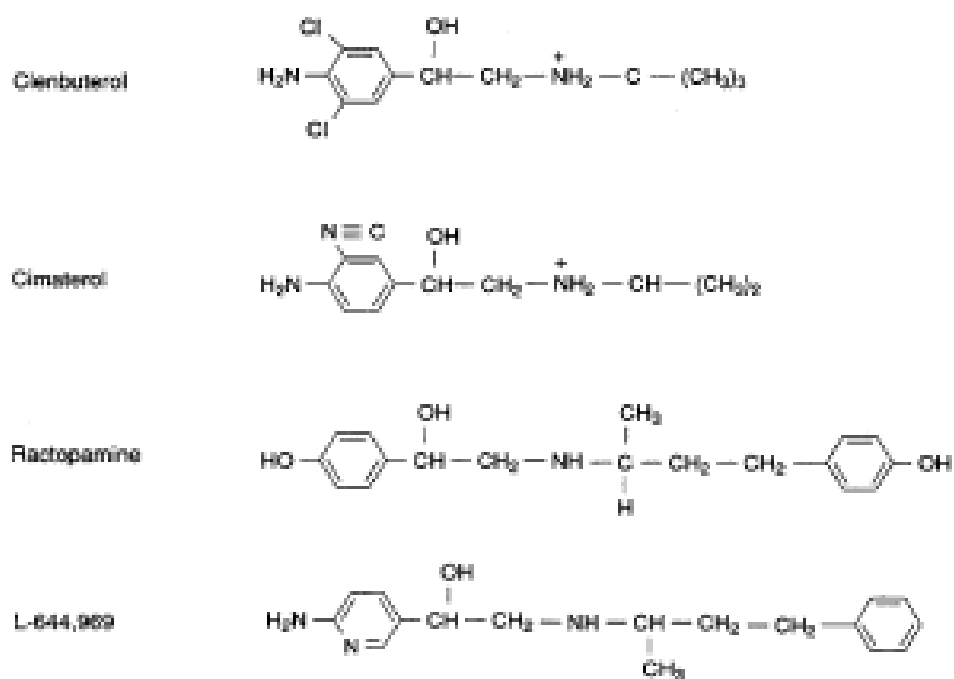


Figura 2. Estrutura química de alguns agonistas β -adrenérgicos sintéticos.

Os receptores adrenérgicos, são divididos em α e β , estando presentes em diversos tecidos. Isto garante uma ação ampla das catecolaminas. Estas duas classes de receptores ainda podem ser divididos em outras subclasses (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} e β_1 , β_2 e β_3), aumentando muito a variedade das ações destes hormônios de acordo com a distribuição destes receptores nos diferentes tecidos. A subclasse de receptores α_1 atua aumentando o inositol-trifosfato (IP_3) e diacilglicerol (DAG) intracelular, enquanto os receptores do tipo α_2 atuam reduzindo a adenosina monofosfato cíclica (AMPc) intra-celular. Em contrapartida, todos os receptores da subclasse β atuam aumentando o AMPc intra-celular. A maioria dos agonistas adrenérgicos sintéticos que apresentam efeitos sobre o crescimento de mamíferos foram caracterizados como β -agonistas.

Com relação aos efeitos cardiovasculares, a ação sobre os receptores α e β é amplamente utilizada na clínica médica. Por exemplo, o uso de β -agonistas para promover dilatação brônquial em casos de asma, ou o uso de β -bloqueadores no tratamento da hipertensão. Da mesma forma os agonistas endógenos adrenalina e noradrenalina são bastante empregados para controle de reações alérgicas e ressuscitação cardiopulmonar. Do ponto de vista metabólico, para promover combustível imediatamente, as catecolaminas aumentam a disponibilidade de glicose via glicogenólise e de ácidos graxos via lipólise. As catecolaminas estimulam a enzima glicogênio fosforilase e inibem a enzima glicogênio sintetase, levando a maior produção de glicose a partir dos estoques de glicogênio. A lipólise pode ser estimulada, dentre outros estímulos, pelo aumento do AMPc intra-celular secundário a interação das catecolaminas com receptores β na membrana celular dos adipócitos. O aumento no AMPc estimula a enzima lipase hormônio-sensível, ativando a lipólise dos grânulos de gordura intra-celulares, e com conseqüente aumento do glicerol e dos ácidos graxos livres no plasma. Desta forma, as catecolaminas apresentam um papel no controle plasmático dos dois principais substratos oxidativos, a glicose e os ácidos graxos.

O músculo esquelético apresenta receptores β -adrenérgicos, como evidenciado pelo fato que a adrenalina, noradrenalina e o β -agonista isoproterenol estimulam a glicogenólise e produção de lactato, enquanto o propranolol, antagonista do receptor β -adrenérgico, inibe esta resposta. Dois β -agonistas que apresentam efeitos positivos sobre o ganho de massa muscular, o clenbuterol e o cimaterol, são considerados específicos para os receptores tipo β_2 , enquanto a ractopamina, outro agonista com efeito semelhante, é primariamente um agonista β_1 . O tecido adiposo dos mamíferos contém receptores β como evidenciado pela estimulação da lipólise pela adrenalina, noradrenalina, isoproterenol e outros β -agonistas. Da mesma forma, o uso de bloqueadores β como o propranolol bloqueia este efeito. Também se observa um bloqueio da lipogênese, tanto da biossíntese de ácidos

graxos, quanto da síntese de triglicerídeos, frente à administração de β -agonistas, e este efeito pode ser antagonizado por substâncias β -bloqueadoras.

Efeito dos β -agonistas sobre crescimento e composição da carcaça

Diversos análogos da adrenalina e noradrenalina já foram investigados por sua capacidade em promover crescimento da musculatura esquelética e reduzir o conteúdo de gordura da carcaça. Estas drogas são basicamente β -agonistas. Contudo, os agonistas usados como modificadores metabólicos na indústria da produção animal exibem uma especificidade pelos receptores β_2 , uma vez que a estimulação dos receptores β_1 provoca taquicardia. Apesar disto, aumentos transientes na frequência cardíaca e fluxo sanguíneo sistêmico já foram observados, associado a administração de cimaterol em cordeiros, e de clenbuterol em bovinos.

Os β -agonistas relatados para uso como modificadores metabólicos são ativos quando administrados pela via oral, o que oferece uma grande vantagem em comparação a outros modificadores metabólicos como a somatotropina, e a maioria dos esteróides anabólicos. Os principais efeitos na carcaça são o aumento na massa magra (tecido muscular esquelético), a redução da massa de tecido adiposo, e pouco ou nenhum efeito sobre os ossos, uma vez que não promovem mudanças no tamanho e mineralização dos ossos, diferentemente do que pode ocorrer quando se aplicam outros modificadores metabólicos. Estes efeitos dos β -agonistas são normalmente acompanhados por aumentos na taxa de crescimento, ou eficiência alimentar, sendo efeitos dose-dependente. No entanto, evidências apontam que a eficácia destes métodos reduza frente a administração de doses muito grandes. Os efeitos dos β -agonistas sobre o peso corpóreo são em virtude das alterações que estes promovem na massa muscular e adiposa. A massa das vísceras e órgãos não é afetada, e em alguns casos pode no máximo haver redução do tamanho do fígado, ao contrário do observado com outros modificadores metabólicos.

Nos mamíferos, a magnitude da resposta aos β -agonistas normalmente é superior nos ruminantes do que em animais não ruminantes. No entanto, um rúmen funcional não parece necessário para obtenção de um bom efeito em terneiros ou cordeiros. Por exemplo, enquanto observa-se ganho de massa muscular da ordem de 20 até 40% em cordeiros e bovinos em fase de crescimento, o mesmo não é observado em suínos. Da mesma forma, os 20 a 40% de redução na quantidade de gordura da carcaça observada frente ao uso dos β -agonistas em gado e cordeiros, é cerca de 50% menor em suínos. A magnitude da influência destes compostos no conteúdo de tecido adiposo da carcaça parece estar relacionada à tendência dos animais controlarem a perda de

gordura, uma vez que as respostas são menos significativas em animais pré-desmame e em animais jovens de crescimento rápido, onde as taxas de deposição de lipídeos são baixas. A taxa de crescimento muscular nestes animais também é menor frente ao uso destes moduladores metabólicos quando comparado com animais adultos.

A falta de resposta em animais ruminantes, ou não ruminantes, muito jovens pode estar relacionado a menor concentração de receptores, menor afinidade de ligação, ou desenvolvimento mais rápido de refratariedade a estes compostos. Já foi demonstrado em músculo sóleo de ratos, que os receptores β de ratos tratados com cimaterol sofreram uma redução na ordem de 28 a 42 % após 3 dias de administração, o que precede a resposta hipertrófica muscular, normalmente observada após 14 dias de tratamento. Faltam trabalhos que tenham estudado adequadamente os efeitos destes compostos em diferentes raças e genótipos, uma vez que se esperam grandes diferenças na resposta entre animais com genótipos diferentes. Evidências apontam para que estas diferenças genóticas não sejam eliminadas pela administração de β -agonistas.

De uma forma geral, a resposta das aves tende a ser menos significante das observadas nos mamíferos (Tabela 1). Estas diferenças são causadas provavelmente por diferenças fundamentais entre o metabolismo do tecido adiposo e os tipos de receptores β encontrados na musculatura esquelética. Apesar disto, observam-se respostas interessantes frente ao uso de β -agonistas em aves de corte, aumentando a massa muscular e o desempenho de crescimento.

Tabela 1. Respostas representativas de espécies de animais de fazenda à administração na dieta de agonistas β -adrenérgicos.

Variável	Resposta, percentual		
	Aves	Ruminantes	Suínos
Taxa de crescimento	4	0 – 20	0 -10
Conversão alimentar	5	0 – 20	0 – 15
Proteína na carcaça	6	5 – 25	4 – 15
Lipídeos na carcaça	-4 a -8	-15 a -40	-5 a -25

Mecanismos de ação dos β -agonistas

Não há nenhuma prova convincente de ações específicas comuns, ou compartilhadas, destes compostos no crescimento do músculo esquelético ou metabolismo lipídico entre todas as espécies

em que estes compostos já foram estudados. As mudanças semelhantes observadas na deposição de músculo e gordura nos animais em crescimento sugerem o envolvimento de efeitos em comum. No entanto, existem diferenças entre os resultados que investigaram os modos de ação, existindo diferenças tanto qualitativas, como quantitativas, na resposta do metabolismo lipídico de diferentes espécies frente a um mesmo composto, e também na resposta de uma mesma espécie a compostos diferentes.

Modo de ação no músculo esquelético

O tratamento com β -agonistas causa hipertrofia muscular ao invés de hiperplasia, mas esta resposta não é vista igualmente em todos os músculos. A resposta observada em músculos com predominância de fibras de um tipo, tem sido observada ser maior ou igual à resposta de fibras mistas. Aparentemente as fibras do tipo II (contração rápida, mistas oxidativas/glicolíticas) respondem pela maior proporção de hipertrofia quando comparado às fibras do tipo I (contração lenta e oxidativas), e muitas vezes o uso de β -agonistas pode aumentar a proporção de fibras do tipo II quando o tratamento é prolongado.

O aumento na deposição de proteína muscular pode ser fruto tanto da maior síntese, menor degradação ou de ambas. Diversos estudos sugerem demonstraram a ocorrência de maior síntese e/ou menor degradação, em diferentes espécies animais. Normalmente, o uso crônico destes compostos leva a redução do nível de uréia plasmática, o que é consistente com uma maior síntese protéica e menor degradação. Associado a isto, um maior consumo de oxigênio é observado em biópsias musculares, ao passo que a captação de glicose não, o que indica que a oxidação de lipídeos supre as necessidades energéticas aumentadas para atender a síntese e deposição de proteínas.

O uso de clenbuterol em culturas de células musculares mostrou um aumento de 25 a 30% na quantidade de proteínas miofibrilares e nas cadeias pesadas de miosina, associado a uma redução de até 12% na proteólise. Além disso, observou-se que em doses maiores, o aumento na quantidade de cadeias pesadas de miosina foi menor; em torno de 15 %. Estas evidências encontradas na literatura levam a impressão de que a taxa de síntese protéica é maior e que a degradação (proteólise) é menor frente a administração de β -agonistas na dieta dos animais. Outros efeitos observados frente à administração destes compostos é um efeito “poupador de proteínas” em resposta a restrição calórica e jejum. Por exemplo, cordeiros que receberam cimaterol reverteram uma perda de massa proteína na carcaça de 2,3 g por dia para um ganho de 4,1 g de

massa protéica na carcaça em cordeiros mantidos com balanço energético nulo. Em ratos, observou-se um efeito redutor da atrofia muscular induzida pela inanição frente ao uso de clenbuterol. O efeito principal dos β -agonistas está vinculado à interação com receptores β -adrenérgicos, seguido da ativação de proteínas quinases dependentes de cálcio. A partir daí, a transmissão do sinal chega ao núcleo, estimulando a transcrição gênica.

Apesar das evidências de que as influências dos β -agonistas sobre a musculatura são efeitos diretos mediado por receptores, é possível que algumas mudanças no metabolismo muscular, *in vivo*, sejam causadas por mecanismos indiretos, como por exemplo, alteração da concentração de alguns hormônios endógenos. Observa-se hiperinsulinemia frente à administração aguda de alguns destes compostos como o cimaterol. Contudo, tratamento crônico reduz a insulinemia em 25 a 50%. Os níveis de GH não sofrem alterações frente à administração aguda ou crônica, e nenhuma diferença é observada nas concentrações de prolactina, cortisol ou hormônios tireodianos após semanas de tratamento. Também se evidenciou que drogas como o cimaterol conseguem estimular os mesmos efeitos positivos sobre o tecido muscular e redução na quantidade de gordura da carcaça mesmo em animais hipofisectomizados, tireoidectomizados, ou diabéticos mantidos com uma dose fixa de insulina, sugerindo que estes importantes hormônios anabólicos (GH, T_3 , T_4 e insulina) não estão envolvidos em maior grau de extensão na mediação da hipertrofia muscular induzida pelos β -agonistas, confirmando que a ação destas drogas é basicamente mediada por efeitos diretos sobre receptores adrenérgicos.

Modo de ação no tecido adiposo

É geralmente aceito que o β -agonistas atuem diretamente sobre receptores do tipo β para estimular a lipólise, especialmente pelo aumento nos ácidos graxos livres no plasma de animais tratados. No entanto, na ausência de efeitos lipolíticos, alguns estudos concluíram que a redução na lipogênese é um importante componente pelo qual a gordura corporal é reduzida. Também se demonstrou que drogas como o clenbuterol e a ractopamina reduzem a ligação da insulina a seu receptor em adipócitos suínos, provavelmente pela redução no número de receptores, promovendo desta forma um antagonismo aos efeitos da insulina; um hormônio basicamente lipogênico e anti-lipolítico. Contudo as dificuldades em se avaliar *in vivo* a capacidade de lipogênese dificultam avaliar de forma mais conclusiva os mecanismos de ação dos β -agonistas no tecido adiposo. Além disso, é muito provável que existam diferenças marcantes frente a diferentes substâncias no que diz respeito à atividade lipolítica e anti-lipogênica, bem como variações importantes entre as

diferentes espécies. A capacidade da maioria do β -agonistas em induzir lipólise e ao mesmo tempo aumentar a massa muscular é uma característica muito interessante para a produção animal. No entanto, alguns β -agonistas desenvolvidos para reduzir a massa adiposa da carcaça não apresentam efeito sobre ganho de massa muscular, como é o caso do BRL 35135.

O consumo alimentar muitas vezes é reduzido frente ao uso inicial dos β -agonistas, mas normalmente retorna ao normal dentro de um curto espaço de tempo, e permanece inalterado depois disto. Contudo, aumentos significativos na taxa de crescimento são observados somente em animais muito bem alimentados. No entanto, estes efeitos podem ser perdidos se os animais se tornarem refratários a medicação, ou se a dose for aumentada. A provisão de um adequado suporte de aminoácidos e de energia é um pré-requisito para otimizar a eficiência do uso de proteína para o ganho de peso em sistemas normais de manejo, e tornam-se particularmente importantes quando os deposição de proteínas esta sendo aumentada pelo uso de β -agonistas. A maior deposição de massa muscular irá aumentar as exigências de aminoácidos individuais, a menos que ocorra uma maior eficiência na utilização dos aminoácidos presentes na dieta utilizada para crescimento. Dietas com ingestão inadequadas de proteínas restringe a magnitude do aumento na performance de crescimento, balanço de nitrogênio, ou grau de ganho de massa muscular esquelética.

O aumento na massa muscular e na taxa metabólica basal de animais tratados aumenta os requerimentos de manutenção dos animais alimentados com dietas contendo β -agonistas. Estes aumentos podem ser minimamente compensados pela redução na deposição de gordura, mas o aumento na síntese de proteínas no tecido muscular e distante de tecidos com elevadas taxas de *turn-over* (fígado, intestino delgado) pode ajudar a minimizar as mudanças nas necessidades de manutenção.

Conclusão

A administração crônica de β -agonistas selecionados influencia de forma marcante o metabolismo de proteínas e lipídeos nos animais de fazenda, levando ao da massa no tecido muscular esquelético, e na maioria dos casos, uma redução significativa na quantidade de depósitos de lipídeos. Este efeito significativo na qualidade da carcaça, não é acompanhado de maior crescimento dos ossos e mínimo efeito sobre a massa visceral e outros órgãos. Os aumentos na performance de crescimento parecem ser maiores nas primeiras semanas de uso e diminuem em um extensa variação com a administração continuada. Os ruminantes respondem melhor que os suínos. As aves são as que respondem menos a este tipo de modificador metabólico. Nos

ruminantes, por exemplo, o uso de β -agonistas promove um ganho de massa muscular muito superior ao observado frente a outros moduladores metabólicos, como a somatotropina e GHRH.

Referências bibliográficas

BARK, L. J.; STAHLY, T. S.; CROMWELL, G. L.; MIYAT, J. Influence of genetic capacity for lean tissue growth on rate and efficiency of tissue accretion in pigs fed ractopamine. *Journal of Animal Sciences*. v. 70, p. 3391-3400, 1992.

CHOO, J. J.; HORAN, M. A.; LITTLE, R. A.; ROTHWELL, N. J. The anabolic action of a β_2 -adrenoceptor agonist clenbuterol on muscle is mediated through β_2 -adrenoceptor stimulation. *Brazilian Journal of Pharmacology*. v. 98, p. 856, 1989.

EISEMANN, J. H.; HUNTINGTON, G. B.; FERRELL, C. L. Effects of dietary clenbuterol on metabolism of the hindquarters in steers. *Journal of Animal Sciences*. v. 66, p. 342-353, 1988.

GANONG, W.F. *Review of Medical Physiology*. 22^a ed. Connecticut: Lange, 2005. 912 p.

KIM, Y. S.; LEE, Y. B.; GANETT, W. N.; DALRYMPLE, R. H. Effects of cimaterol on nitrogen retention and energy utilization in lambs. *Journal of Animal Sciences*. v. 67, p. 674-681, 1989.

LIU, C. Y.; MILLS, S. E. Decreased insulin binding to porcine adipocytes in vitro by beta-adrenergic agonists. *Journal of Animal Sciences*. v. 68, p. 1603-1608, 1988.

MILLER, M. F.; GARCIA, D. K.; COLMAN, M. E.; EKEREN, P. A.; LUNT, D. K.; WAGNER, K. A.; PROCKNOR, M. ; WELSH, T. H.; SMITH, S. B. Adipose tissue, longissimus muscle and anterior pituitary growth and function in clenbuterol fed heifers. *Journal of Animal Sciences*. v. 66, p. 12-20, 1988.

O'CONNOR, R. M.; DWYER, D. A.; BEERMANN, D. H. Effects of three-week and six-week cimaterol administration on plasma hormone and glucose concentrations and carcass composition in lambs. *Journal of Animal Sciences*. v. 66 (Suppl.1): 300, 1989.

RAMOS, F.; SILVEIRA, M. I. N. Agonistas adrnérgicos β_2 e produção animal: II Relação estrutura-atividade e farmacocinética. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*. v.96, n 540, p: 167-175, 2001.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Subcommittee on effects of metabolic modifiers on the nutrient requirements of food-producing animals. *Metabolic Modifiers: Effects on the Nutrient Requirements of Food-Producing Animals*. Washington: National Academic Press, 1994. 96 p.

VITAL, M. A. B. F. Agonistas e antagonistas adrenérgicos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M (Eds). *Farmacologia Aplicada a Veterinária*. 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 71-84, 1999.