



1
2
3 **UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO**
4 **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA**
5
6
7
8
9

10
11
12 **ELISAMA DE CASTRO TORRES**
13
14
15
16
17

18 **EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM L-GLN E L-GLU NA**
19 **DIETA DE SUÍNOS DURANTE A LACTAÇÃO E CRECHE**
20
21
22
23
24
25
26
27
28

29 **RECIFE**
30 **2021**

31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64

ELISAMA DE CASTRO TORRES

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM L-GLN E L-GLU NA DIETA
DE SUÍNOS DURANTE A LACTAÇÃO E CRECHE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia da Universidade Federal Rural de Pernambuco para obtenção do título de Doutor em Zootecnia

Área de concentração: Zootecnia

Orientador(a): Prof^a. Dr^a. Helena Emilia Cavalcanti da Costa Cordeiro Manso

Coorientador(es): Prof. Dr. Carlos Bôa-Viagem Rabello
Prof. Dr. Hélio Cordeiro Manso

RECIFE

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- E43e Torres, Elisama de Castro
Efeito da suplementação com L-gln e L-glu na dieta de suínos durante a lactação e creche / Elisama de Castro Torres. -
2021.
76 f. : il.
- Orientadora: Helena Emilia Cavalcanti da Costa Cordeiro Manso.
Coorientador: Carlos Boa-Viagem Rabello.
Inclui referências.
- Tese (Doutorado) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Recife,
2021.
1. Altura de vilo. 2. Desempenho. 3. Glutamina. 4. Imunoglobulinas. 5. Leitão. I. Manso, Helena Emilia Cavalcanti
da Costa Cordeiro, orient. II. Rabello, Carlos Boa-Viagem, coorient. III. Título

65 **UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO**

66 **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA**

67
68
69
70 **EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM L-GLN E L-GLU NA DIETA**
71 **DE SUÍNOS DURANTE A LACTAÇÃO E CRECHE**

72
73
74 Tese elaborada por

75 **ELISAMA DE CASTRO TORRES**

76
77 Apresentado em 22 / 09 / 2021

78
79 **BANCA EXAMINADORA**

80
81
82

Prof^ª. Dr^a. Helena Emília Cavalcanti da Costa Cordeiro Manso
83 **Universidade Federal de Pernambuco**

84
85
86
87

Prof. Dr. Carlos Bôa-Viagem Rabello
88 **Universidade Federal de Pernambuco**

89
90
91
92

Prof. Dr. Hélio Manso
93 **Universidade Federal de Pernambuco**

94
95
96
97

Prof. Dr. Malcolm Watford
98 **Rutgers University**

99
100
101
102
103
104
105

Dr. Marcos Elias Duarte
106 **North Carolina University**
107

108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141

Dedico,

A todos aqueles que seguem lutando pela ciência e educação no Brasil

AGRADECIMENTOS

142

143

144 Certa vez ouvi dizer que, para o resultado de um trabalho ser considerado realmente
145 bom ele, precisa ser colaborativo, e esta tese foi construída a partir dos esforços de diferentes
146 pessoas que abriram um espaço em suas vidas para me ajudar e, hoje, cada uma delas tem seu
147 lugar especial e de direito reservado neste projeto.

148

149 Durante esses quatro anos muitas coisas aconteceram e muitas dessas pessoas me viram
150 rir, chorar e me questionar se, de fato, era aquilo o que eu queria, e mesmo em meio ao caos
151 que vez ou outra se instaurava, essas pessoas estavam ali, comigo. Elas são minha família, meus
152 amigos, colegas e professores, mas também são os colaboradores que todos os dias faziam
153 almoço e jantar para nós no melhor restaurante universitário do Brasil (ô saudade!), assim como
154 “tios e tias” da xerox, dos profissionais do departamento de qualidade de vida, secretárias (os)
155 dos departamentos, entre outros.

156

157 Mesmo em meio a tanto descaso e inúmeras tentativas de destruir o que temos de mais
158 importante em nosso país, que é a educação, seguimos tentando fazer o melhor que podemos
159 em meio ao desmonte. Aqui encerro mais uma jornada na Ruralinda com a convicção de que a
160 educação salva vidas e de que sem ela não chegaríamos a lugar nenhum.

161

162 Este trabalho é nosso e eles JAMAIS passarão.

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

LISTA DE TABELAS

174		
175		
176	Capítulo 1. Suplementação de L-Gln e L-Glu na dieta de leitões potencializa o	
177	desenvolvimento produtivo e reforça a barreira protetora intestinal	
	Tabela 1. Composição das dietas basais para matrizes na fase de lactação e leitões desmamados	35
	Tabela 2. Desempenho produtivo de leitões durante a lactação	40
	Tabela 3. Desempenho produtivo de leitões na fase pós-desmame	43
	Tabela 4. Altura de vilo (AV), profundidade de cripta (PC), relação vilo cripta (V:C), largura de cripta (LC), largura de vilo (LV), área de absorção (AB), porcentagem de vilos íntegros (PVI) e contagem de células caliciformes (CC) e densidade de vilos (DV) do duodeno, jejuno e íleo de leitões recebendo suplementação de 1% de L-Gln e L-Glu	46
	Tabela 5. Viabilidade econômica da dieta no período pós-desmame de leitões	50
178		
179	Capítulo 2. L-Gln e L-Glu na dieta de leitões modula a resposta imune e a atividade	
180	enzimática de biomarcadores sanguíneos	
	Tabela 6. Composição das dietas basais para matrizes na fase de lactação e leitões desmamados	59
	Tabela 7. Expressão de imunoglobulinas de leitões recebendo 1% de L-Gln e L-Glu	62
	Tabela 8. Biomarcadores sanguíneos de leitões de leitões recebendo 1% de L-Gln e L-Glu	65
181		
182		
183		
184		
185		
186		
187		
188		
189		
190		
191		
192		
193		
194		

195

196

LISTA DE FIGURAS

197

198 **Figura 1.** Produção e utilização tecidual de glutamina em estado normal, catabólicos e
199 hipercatabólicos 17

200 **Figura 2.** Metabolismo da glutamina..... 18

201 **Figura 3.** Papel da sinalização da glutamina na função das células da mucosa intestinal..... 20

202 **Figura 4.** Transferência de imunidade da mãe para os jovens entre os mamíferos placentários
203 comuns..... 22

204 **Figura 5.** Taxa de eficiência de utilização de energia e proteína de leitões após o desmame .42

205 **Figura 6.** Fotomicrografias das vilosidades e área de absorção do intestino de leitões aos 21 e
206 35 dias de idade suplementados com 1% de L-Gln + L-Glu . A: Duodeno aos 21 dias, dieta
207 controle; B: Duodeno aos 21 dias, L-Gln + L-Glu ; C: Jejunó aos 35 dias, dieta controle; D:
208 Jejunó aos 35 dias, L-Gln + L-Glu ; E: Células califormes do jejunó..... 49

209 **Figura 7.** Concentração de Gln, Glu e Gln + Glu no sangue de leitões em lactação e após o
210 desmame. 69

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

	LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS
229	
230	
231	AA – Aminoácido
232	AB - Área de absorção
233	A/G – Relação albumina/globulina
234	ALB – Albumina
235	ALT – Alanina Aminotransferase
236	AST – Aspartato Aminotransferase
237	AV – Altura de Vilo
238	Ca - Cálcio
239	CC - Células Caliciformes
240	CR - Consumo de ração
241	CRE - Creatinina
242	CONSEA - Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
243	EA – Eficiência Alimentar
244	EM – Energia Metabolizável
245	EUE – Eficiência de utilização de energia
246	EUP – Eficiência de utilização de proteína
247	FA – Fosfatase alcalina
248	FB – Fibra Bruta
249	GGT – gamaglutamiltransferase
250	GLOB – Globulinas
251	Gln – Glutamina
252	GLS – Glutaminase
253	Glu - Glutamato
254	GPL – Ganho de peso diário da leitegada
255	GP – Ganho de peso diário do leitão
256	GS – Glutamina sintetase
257	IGA – Imunoglobulina A
258	IGG – Imunoglobulina G
259	IGM – Imunoglobulina M
260	LC – Largura de cripta
261	LV – Largura de vilo
262	P – Fósforo
263	PB – Proteína bruta
264	PCL – Peso corporal do leitão
265	PC – Profundidade de cripta
266	PL – Peso da leitegada
267	PT – Proteína total
268	TGI – Trato gastrointestinal
269	V:C – Relação vilo/cripta
270	
271	

272

SUMÁRIO

273

RESUMO GERAL	x
ABSTRACT	xi
1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 Desafios enfrentados durante a lactação e desmame	14
2.2 Considerações gerais e aspectos metabólicos sobre a glutamina e glutamato	15
2.3 Manutenção da saúde intestinal de leitões. Como atua a glutamina?	19
2.4 Papel da glutamina no desenvolvimento do sistema imune	22
REFERÊNCIAS	25
CAPÍTULO I: SUPLEMENTAÇÃO DE L-GLN E L-GLU NA DIETA DE LEITÕES POTENCIALIZA O DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO E REFORÇA A BARREIRA PROTETORA INTESTINAL	30
Resumo	31
Abstract	32
Introdução	33
Material e Métodos	33
Animais e delineamento experimental	33
Consumo de ração, eficiência alimentar e produtividade	36
Análise histológica	37
Viabilidade econômica	38
Análise estatística	39
Resultados e discussão	40
Consumo de ração, eficiência alimentar e produtividade	40
Análise histológica	45
Viabilidade econômica	49
Conclusão	50
Referências	51
CAPÍTULO II: L-GLN E L-GLU NA DIETA DE LEITÕES MODULA A RESPOSTA IMUNE E A ATIVIDADE ENZIMÁTICA DE BIOMARCADORES SANGUÍNEOS	54
Resumo	55
Abstract	56
Introdução	57
Material e Métodos	58
Animais e delineamento experimental	58
Coleta de amostras e processamento	60
Biomarcadores sanguíneos, imunoglobulinas, Gln e Glu	61
Análise estatística	61
Resultados e discussão	61
Imunoglobulinas	61
Biomarcadores sanguíneos	64
Concentrações de glutamina e glutamato no sangue	68
Conclusão	70
Referências	71

274

275

276

RESUMO GERAL

277 Com o objetivo de avaliar a resposta produtiva, os parâmetros histológicos intestinais e a resposta imune
278 de leitões que receberam a suplementação de 1% de L-Gln e L-Glu via dieta, conduziu-se um
279 experimento com 28 matrizes suínas e suas respectivas leitegadas durante as fases de lactação e após o
280 desmame. Os animais foram distribuídos em um delineamento em blocos casualizados contendo dois
281 tratamentos com 14 repetições por tratamento na fase de lactação; durante a fase pós-desmame foram
282 utilizados dois tratamentos contendo 144 repetições cada. As matrizes receberam suplementação de 1%
283 de L-Gln e L-Glu, via dieta, sete dias antes do parto e durante todo o período de lactação (21 dias); na
284 fase pós-desmame, os leitões também receberam suplementação de 1% de L-Gln e L-Glu, via dieta, até
285 o 35º dia de idade. A suplementação de 1% de L-Gln e L-Glu promoveu aumento ($P < 0,05$) nos índices
286 de EA (eficiência alimentar), GP (ganho de peso diário do leitão) e GPL (ganho de peso da leitegada)
287 no período pós-desmame. Também foi constatada melhora nos parâmetros histomorfométricos dos
288 intestinos para os parâmetros de AV (altura de vilo) e contagem de CC (células caliciformes). Também
289 houve efeito da suplementação de L-Gln e L-Glu sobre a atividade enzimática dos biomarcadores
290 sanguíneos de função hepática, bem como na expressão de imunoglobulinas dos leitões. Estes resultados
291 demonstram que a suplementação de 1% de L-Gln e L-Glu é capaz de aumentar a dinâmica digestiva e
292 absorptiva dos nutrientes no trato intestinal, tornando-se excepcional frente aos desafios enfrentados pelo
293 leitão durante a lactação e logo após o desmame, sendo efetiva também na melhora da resposta imune
294 dos leitões durante a lactação e no período pós-desmame.

295

296

297 **Palavras-chave:** Altura de vilo. Imunoglobulinas. Leitão. Performance.

298

299

300

301

302

303

304

305

306

307

308

ABSTRACT

309 In order to evaluate the productive response and the intestinal histological parameters of piglets during
310 the first two phases of life, an experiment was conducted with 28 sows and their respective litters during
311 the lactation and post-weaning phases. The animals were distributed in a randomized block design
312 containing 2 treatments with 14 replicates per treatment in the lactation phase, during the post-weaning
313 phase 2 treatments containing 144 replicates each were used. The sows received a supplementation of
314 1% of L-Gln and L-Glu via diet seven days before parturition, during the entire lactation period (21
315 days), in the post-weaning phase the piglets also received 1% of L-Gln and L-Glu via diet until the 35th
316 day of age. An increase in the indexes of FE (feed efficiency), WG (weight gain) and LWG (litter weight
317 gain) of the piglets were observed ($P < 0,05$) in the post-weaning phase. Improvement in
318 histomorphometric parameters of the intestines such as VH (villus height) and GC (globet cells) count
319 were also observed. There was also an effect of supplementation on the enzymatic activity of blood
320 biomarkers of liver function, as well as on the expression of immunoglobulins of piglets. These results
321 demonstrate that supplementation with 1% L-Gln and L-Glu is able to increase the digestive and
322 absorptive dynamics of nutrients in the intestinal tract, besides improving the immune response making
323 it exceptional in the face of the challenges faced by the piglet during lactation and soon after weaning.

324

325

326 **Keywords:** Villus height. Immunoglobulins. Piglet. Performance.

327

328

329

330

331

332

333

334

335

336

337

338 1. INTRODUÇÃO

339 Ao contrário do que tem acontecido com a avicultura e bovinocultura no Brasil nos
340 últimos anos, a produção de carne suína tem se mantido estável, mesmo com a constante
341 oneração dos custos de produção, em especial para insumos como milho e soja, que são a base
342 da alimentação destes animais. Segundo a Confederação da Agricultura e Pecuária do
343 Brasil (CNA) e a Embrapa Suínos e Aves, a estimativa é que a produção siga em um ritmo
344 contínuo até dezembro deste ano, garantindo o suprimento da demanda nacional e internacional.
345 Com a ocorrência de casos de peste suína desde 2019 no continente asiático, a dinâmica na
346 importação de carne de porco brasileira experienciou impactos positivos, e a China, detentora
347 do primeiro lugar no ranking mundial de produção de carne suína, aumentou em 150% as
348 importações em relação ao ano de 2018.

349 A ocorrência de doenças e pestes no setor suinícola reforça ainda mais a importância do
350 manejo nutricional e da manutenção dos índices de sanidade dentro de sistemas de produção
351 altamente intensivos. Apesar de desenvolverem um sistema imune altamente especializado em
352 função da exposição a patógenos que naturalmente ocorrem dentro do sistema, alguns estágios
353 de vida do suíno demandam maior atenção e manejo adequado para que o sistema imune se
354 desenvolva e responda de forma favorável (GENTON; KUDSK, 2003; JOHNSON;
355 ESCOBAR; WEBEL, 2001). Os nutrientes da dieta são fontes extremamente importantes, não
356 apenas na esfera de desenvolvimento corporal do suíno, mas também na desenvolvimento de um
357 sistema imune forte e competente.

358 E a regulação deste sistema está diretamente ligada aos nutrientes advindos da dieta; são
359 eles que sinalizam e regulam hormônios que, por sua vez, intervêm em diversas vias de
360 comunicação celular e podem desencadear processos como a apoptose ou o aumento na
361 expressão de anticorpos. Certamente, o potencial genético e a idade dos animais causam grande
362 influência no seu desenvolvimento, além do mais, o comportamento alimentar dos suínos pode
363 sofrer forte influência em resposta ao estágio em que ele se encontra.

364 Durante a transição entre fases, a resposta natural do leitão é a diminuição do consumo
365 como reflexo da vulnerabilidade do organismo ao estresse causado pela brusca mudança na
366 diferença física e palatável que o novo alimento representa. A utilização de ingredientes de boa
367 qualidade e alta digestibilidade, como os aminoácidos cristalinos, é uma das principais
368 estratégias que podem ser utilizadas para mitigar os efeitos do estresse durante o desmame. A

369 literatura reporta que o estado nutricional dos leitões durante a fase de lactação e especialmente
370 na recria pode influenciar em até 30% do seu peso no momento do abate (BEZERRA et al.,
371 2019).

372 De forma geral, cada fase durante o ciclo produtivo requer uma determinada
373 especificidade de nutrientes e a suplementação de aminoácidos às dietas convencionais
374 desempenha um papel fundamental na potencialização do desempenho, nos custos da
375 formulação da ração, na redução de nitrogênio no ambiente e também nos índices de sanidade
376 apresentados pelos animais do plantel.

377 Desta maneira, esta tese tem o objetivo de elucidar quais foram os efeitos da
378 suplementação de glutamina e glutamato na dieta de leitões. No capítulo de número um, sob o
379 título “Suplementação de L-Gln e L-Glu na dieta de leitões potencializa o desenvolvimento
380 produtivo e reforça a barreira protetora intestinal” relatamos como foi a atuação da glutamina
381 no desenvolvimento do trato intestinal e seus reflexos sobre o desempenho produtivo, e no
382 capítulo de número dois, intitulado “L-Gln e L-Glu na dieta de leitões modula a resposta imune
383 e a atividade enzimática de biomarcadores sanguíneos”, discutimos sobre a resposta imune
384 sistema imune e atividade de biomarcadores.

385

386

387

388

389

390

391

392

393

394

395

396

397

398 2. REVISÃO DE LITERATURA

399 2.1 Desafios enfrentados durante a lactação e desmame

400 Durante a vida produtiva dos suínos, o período de lactação e subsequente desmame são
401 desafiadores em todos os aspectos físicos e metabólicos. No período da lactação, o potencial de
402 crescimento dos leitões, nas primeiras semanas de vida, pode ser prejudicado pela baixa
403 produção de leite das matrizes que não satisfaz a demanda energética dos leitões (ALONSO-
404 SPILSBURY et al., 2007; HAWE et al., 2020). Neste contexto, a qualidade do leite produzido
405 pelas matrizes influencia diretamente não apenas o desempenho produtivo dos neonatos, mas
406 também seu sistema imunológico, tendo em vista que, ao consumir alimentos de baixa
407 qualidade, ou, muitas vezes rancificados, já que dietas de lactação normalmente utilizam altos
408 níveis de óleos e gorduras, as matrizes podem ingerir dietas contaminadas por micotoxinas, que
409 podem alterar sua própria resposta imune (HECK, 2011) e prejudicar o desenvolvimento da
410 imunidade passiva do leitão, favorecendo o desenvolvimento de infecções e enfermidades,
411 podendo ocasionar a morte ou o descarte do animal.

412 Além dos aspectos inerentes ao manejo alimentar e sanitário, Kim et al. (2001) citam
413 diversos outros fatores que também interferem na qualidade e quantidade de leite que estará
414 disponível ao leitão; estes incluem o índice de prolificidade das matrizes e sua condição
415 fisiometabólica, a ordem de parto, o tamanho da leitegada e o ambiente onde estes animais estão
416 alojados. Atrelado aos altos índices de prolificidade, um fator ainda pouco estudado, porém
417 igualmente importante, é o uso de mães de leite como estratégia no aumento da taxa de
418 sobrevivência dos leitões (RUTHERFORD et al., 2013), tendo em vista que o número de tetos das
419 matrizes continua sendo o mesmo e podem ser insuficientes para o tamanho da leitegada.

420 Normalmente, a utilização de mães de leite é feita devido à excessiva perda de peso das
421 fêmeas durante a lactação, aumento no intervalo entre o desmame e estro, baixa taxa de
422 ovulação e aumento no número de mortalidade dos leitões após o parto ou aumento nas taxas
423 de natimortos (BRUUN et al., 2016). No entanto, esta prática pode onerar os custos totais de
424 produção, tendo em vista que o manejo a ser adotado deve ser cuidadosamente estudado, e, na
425 prática, deve seguir regras criteriosas para que haja sucesso durante sua execução. Visto isso, o
426 uso de estratégias nutricionais com foco no aumento da qualidade do leite que será fornecido
427 ao leitão tem sido amplamente empregado nos sistemas suinícolas pelo mundo.

428 Usualmente, ao completarem 21 dias de idade, os leitões são desmamados, e, em geral,
429 de forma abrupta são transferidos para diferentes baias onde se alimentarão com ração sólida e
430 água. Em função da alta densidade de alojamento e ciclos de produção mais curtos das granjas,
431 a separação e o reagrupamento desses animais ao novo ambiente não consideram a leitegada de
432 origem dos leitões, e este processo desafiador é capaz de desencadear um significativo ciclo de
433 estresse físico e psicológico que se reflete diretamente na condição nutricional do leitão, não
434 apenas durante a fase de recria, mas em todo seu ciclo produtivo, podendo afetar seu
435 desempenho na terminação.

436 A mudança abrupta no tipo de alimento está associada a alterações significativas na
437 microbiologia e fisiologia do TGI, e estas, por sua vez, refletem-se no estado imunológico do
438 leitão. Segundo Ferreira et al. (1988), a mudança alimentar repentina de uma alimentação
439 exclusivamente líquida (leite da matriz) para o consumo de dietas sólidas provoca elevações no
440 pH estomacal e torna o ambiente intestinal altamente suscetível à colonização de bactérias
441 patogênicas.

442 Ainda segundo o autor, nas primeiras 24 horas após o desmame, a mudança no tipo de
443 alimento estimula importantes alterações morfofisiológicas na mucosa do trato intestinal destes
444 animais. Diversos estudos relatam que estas alterações conjuntamente ao baixo consumo de
445 ração, que ocorre logo após o desmame, tem por consequência a atrofia das vilosidades
446 intestinais e prejudicam a produção de enzimas digestivas. Como resposta, observa-se o
447 aumento na mortalidade e nos índices de diarreia, além do desempenho abaixo da média
448 (CAMPBELL; CRENSHAW; POLO, 2013; SATESSA et al., 2020; BLAVI et al., 2021).

449 **2.2 Considerações gerais e aspectos metabólicos sobre a glutamina e glutamato**

450 Os aminoácidos desempenham um papel crucial na síntese de proteínas, desencadeando
451 cascatas de sinalização que regulam vários aspectos do metabolismo energético e servem como
452 precursores de importantes vias metabólicas (BRIASSOULI; BRIASSOULIS, 2012).
453 Aproximadamente metade desses aminoácidos é sintetizada pelo organismo e são chamados de
454 não essenciais. No entanto, existem aqueles que não são sintetizados em quantidade adequada
455 ou em velocidade apropriada às necessidades metabólicas dos animais de produção; estes são
456 chamados de aminoácidos essenciais e devem ser fornecidos na dieta (BERTECHINI, 2006).

457 A glutamina (Gln) é um aminoácido natural ainda considerado não essencial que
458 desempenha vários papéis, incluindo atuar como combustível para as células da mucosa
459 intestinal e do sistema imunológico (WALSH, 1998; SANTOS et al., 2007). Atualmente, sabe-

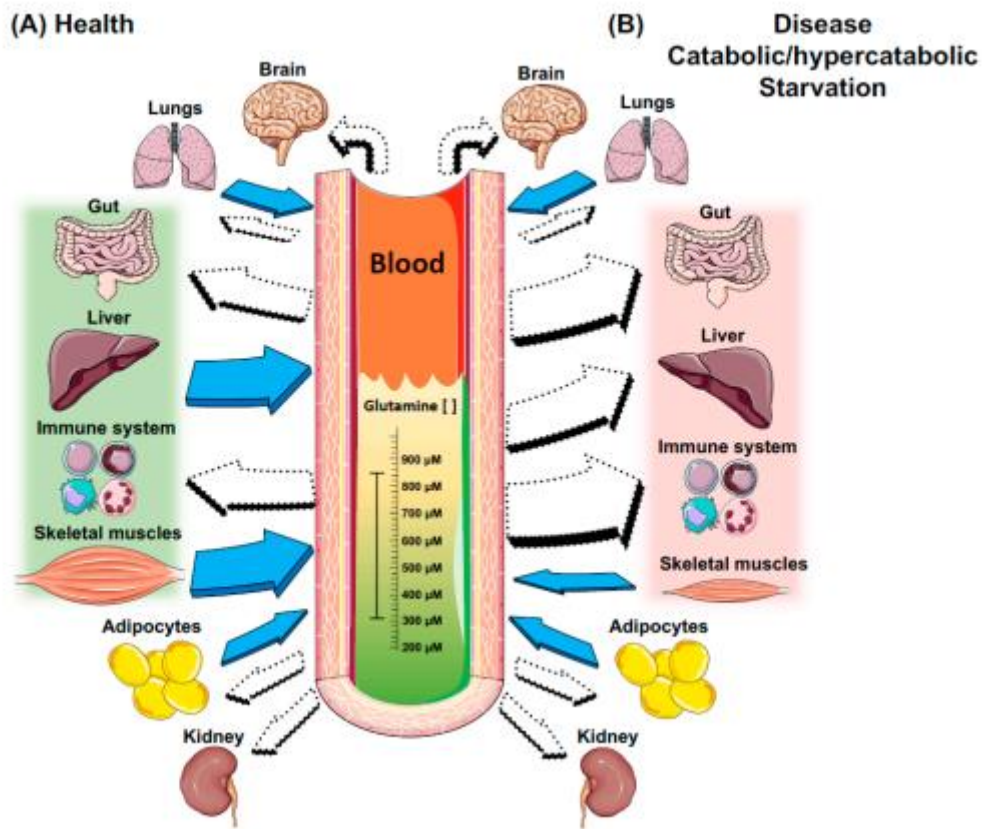
460 se que um grande número de tecidos e células do corpo utiliza glutamina em altas taxas, sendo
461 esta essencial para suas funções. Estes tecidos e células incluem os rins, intestino, fígado,
462 neurônios específicos no sistema nervoso central (SNC), as células do sistema imunológico e
463 as células β -pancreáticas (GERAIX et al., 2014).

464 O glutamato (Glu) pode servir como substrato energético alternativo para o ciclo do
465 ácido cítrico, além de ser um aminoácido sinalizador em diversos processos metabólicos como,
466 por exemplo, na exocitose de insulina induzida pela glicose, que é processo metabólico
467 amplamente estudado, considerando o importante mecanismo de ação deste hormônio no
468 organismo (YANG et al., 2018; WANG et al., 2014). Estudos têm demonstrado que tanto a Gln
469 quanto o Glu podem influenciar uma variedade de funções e vias de sinalização celular.
470 Destaca-se também a modulação da expressão de genes relacionados com a síntese e
471 degradação de proteínas e a ativação de vias envolvidas com a apoptose celular (CRUZAT;
472 PETRY; TIRAPEGUI, 2009).

473 A atividade enzimática determinará se o tecido ou órgão é predominantemente
474 consumidor – intestino, baço, pâncreas, rins e células do sistema imune, ou produtor de Gln –
475 músculo esquelético, cérebro, coração, pulmões e tecido adiposo. O fígado, em exceção, tanto
476 produz quanto consome Gln, dependendo das condições fisiológicas determinadas pela
477 concentração de amônia plasmática, pH sanguíneo e glicemia. Sob condições fisiológicas
478 normais, a síntese e a degradação no fígado ocorrem aproximadamente na mesma velocidade,
479 resultando em um balanço de Gln próximo de zero (HAUSSINGER, 1989; NEWSHOLME et
480 al., 2003).

481

482 **Figura 1.** Produção e utilização tecidual de glutamina em estado normal, catabólicos e hipercatabólicos



483

484 Fonte: Cruzat et al., 2018. **A) Health:** normal; **(B) Disease, Catabolic/Hypercatabolic Starvation:**
 485 Doença, catabolismo/hipercatabolismo inanição; **Blood:** sangue; **Brain:** cérebro; **Lungs:** pulmões; **Gut:**
 486 intestino; **Liver:** fígado; **Imune system:** sistema imune; **Skeletal muscles:** esqueleto muscular;
 487 **Adipocytes:** adipócitos; **Kidney:** rim.
 488

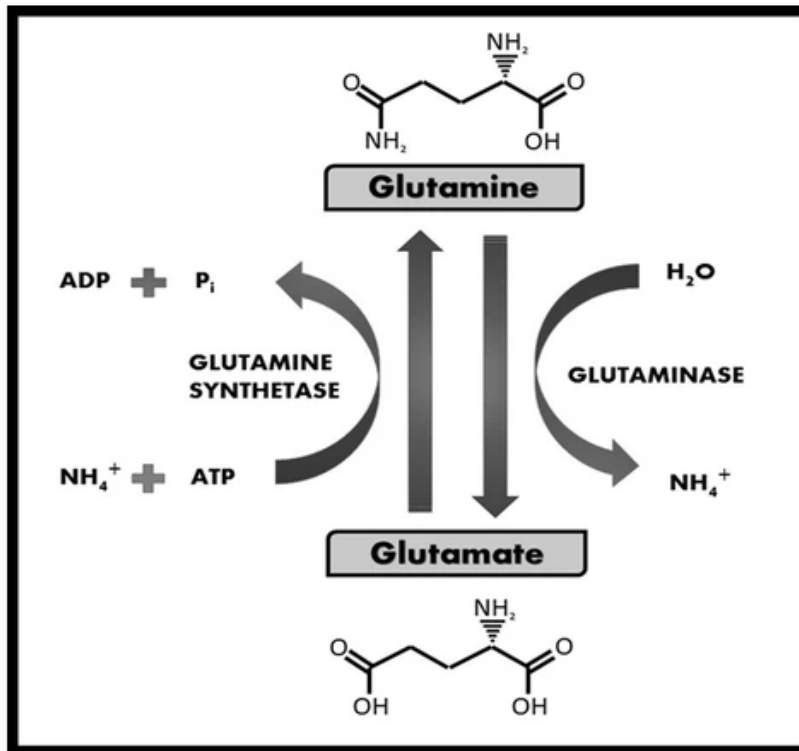
489 As concentrações tecidual e sanguínea de Gln são determinadas de acordo com a
 490 atividade enzimática da glutaminase (GA) e glutamina sintetase (GS), logo, alguns tipos de
 491 células, tais como as do sistema imune, rins e intestino, que apresentam elevada atividade da
 492 GA, são considerados tecidos predominantemente consumidores de glutamina (VAN DE POLL
 493 et al., 2004). A GS é a enzima-chave para a síntese da Gln e para a regulação do metabolismo
 494 celular do nitrogênio; esta enzima é uma aminotransferase amplamente distribuída entre os
 495 organismos vivos e com atividade fundamental para a manutenção da vida de microrganismos
 496 e de animais. Diversos fatores regulam a atividade da GS, e um deles é a liberação do hormônio
 497 cortisol, que durante o estresse tem efeito estimulante sobre a enzima (CRUZAT et al., 2007).

498 Já a GA é a enzima que catalisa a hidrólise de glutamina em glutamato e íon amônio. A
 499 hidrólise da Gln representa o primeiro passo na sua utilização a partir da síntese do glutamato
 500 (NEU; SHENOY; CHAKRABARTI, 1996). A GA está envolvida em diversos processos

501 metabólicos e pode ser encontrada em bactérias, plantas e animais. Em mamíferos, pode ser
 502 encontrada sob duas isoformas: uma (menos abundante) no fígado, e outra nos demais tecidos,
 503 tais como rins, cérebro, leucócitos e trato gastrintestinal. Contudo, a sua forma mais ativa
 504 apresenta-se principalmente nas mitocôndrias (LABOW; SOUBA; ABCOUWER, 2001).

505

506 **Figura 2.** Metabolismo da glutamina



507

508 Fonte: adaptado de Oliveira et al. (2016). **Glutamine Synthetase:** glutamina sintetase; **Glutaminase:**
 509 Glutaminase; **Glutamine:** glutamina; **Glutamate:** glutamato

510

511 Em estados de intenso desafio metabólico, a demanda por Gln se torna maior e
 512 significativas alterações nos níveis plasmáticos e musculares de Gln podem ser observadas.
 513 Particularmente para suínos, estudos apontam que, após o parto, com o aumento da síntese
 514 proteica ocorre um crescimento significativo e paralelo entre a demanda energética corporal da
 515 matriz e o desempenho e crescimento massivo das glândulas mamárias e intestinais,
 516 ocasionando aumento no consumo diário de ração e no requerimento de Gln pelo organismo
 517 (NEWSHOLME, 2001; DOEPEL, 2006). Assim, as prioridades interorganísticas são alteradas
 518 e a mobilização das reservas corporais são redirecionadas para este fim (LOBLEY; HOSKIN;
 519 MC NEIL, 2001).

520 A degradação de Gln por meio da GA fornece intermediários metabólicos como
521 glutamato e íon amônio. Por meio do Glu pode ocorrer a síntese de outros aminoácidos (L-
522 alanina, L-aspartato, L-prolina e L-ornitina) e antioxidantes, como a glutathiona (GSH), um dos
523 principais antioxidantes no intestino, que mantêm o estado redox, com o qual é essencial para
524 o adequado funcionamento do intestino e células imunes (CRUZAT; TIRAPEGUI, 2009;
525 ALBRECHT; NORENBORG, 2006).

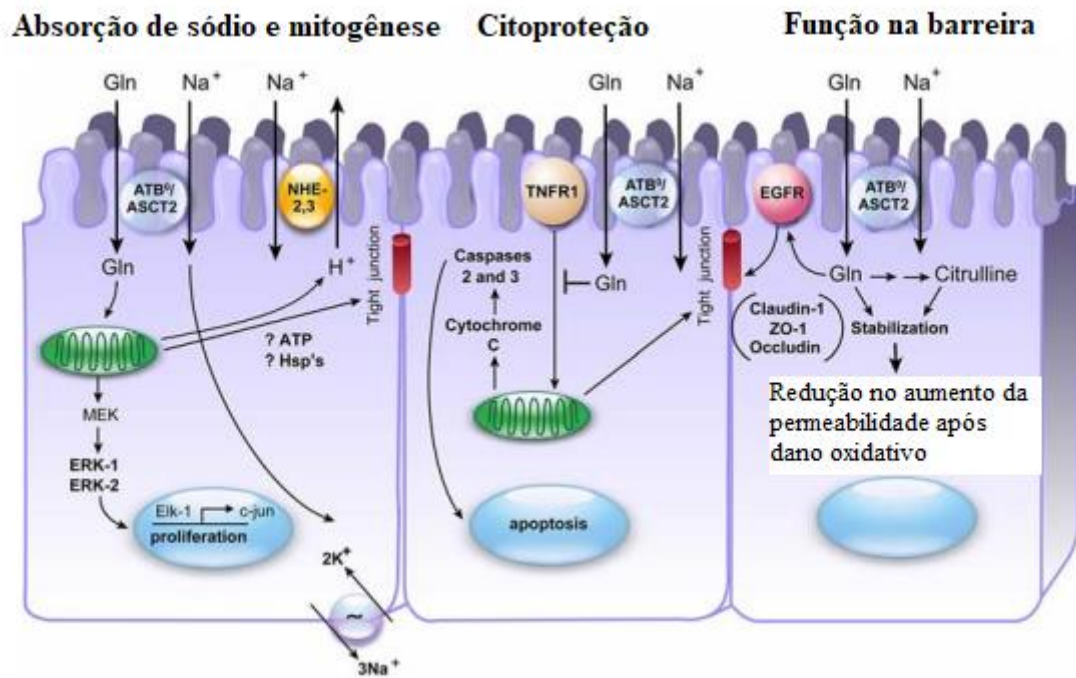
526 Decréscimos nas concentrações plasmáticas de Gln estão correlacionados
527 negativamente com a diminuição nos índices de desempenho e crescimento em função de
528 injúrias metabólicas que ocorrem com a queda da imunidade associada a fatores estressantes,
529 como, por exemplo, o desmame de leitões. O fluxo intracelular de glutamina é bidirecional e
530 depende do equilíbrio dinâmico entre a necessidade de seus níveis sanguíneos ótimos e os
531 requisitos metabólicos intracelulares (MOHAMMED et al., 2014).

532 **2.3 Manutenção da saúde intestinal de leitões. Como atua a glutamina?**

533 No trato gastrintestinal dos neonatos ocorre a oxidação da Gln e do Glu como principais
534 combustíveis para os enterócitos (SHETTY, 2010). Neste contexto, especula-se que quando o
535 músculo não é capaz de fornecer Gln de forma eficiente, a resposta imune se torna prejudicada
536 em função da baixa taxa de proliferação linfocitária, que, por sua vez, não será eficiente na
537 resposta a antígenos, prejudicando a ativação da ação imunológica contra infecção viral
538 (PARRY-BILLINGS et al., 1990). Para além disso, a carência de Gln pode ocasionar também
539 a diminuição na capacidade de fagocitose e redução na expressão de imunoglobulinas
540 (SPITTLER et al., 1995; CALDER, 1995).

541 Diversos fatores têm sido relatados como reguladores das vias de sinalização apoptótica
542 nas células epiteliais intestinais como nutrientes, fatores de crescimento, citocinas, hormônios
543 e bactérias comensais intestinais (KIM et al., 2010). Sendo importante pontuar que a morte
544 celular apoptótica em excesso pode mitigar a ação das células imunológicas que estão
545 disponíveis para combater patógenos (WESCHE et al., 2005). Neste sentido, a Gln e o Glu
546 desempenham importante papel nas vias de sinalização do combate à morte celular.

547 **Figura 3.** Papel da sinalização da glutamina na função das células da mucosa intestinal



548

549 Fonte: Adaptado de Rhoads e Wu (2009).

550

551 Em situações de estresse prolongado, a proteólise do músculo esquelético e a
 552 translocação de aminoácidos para os órgãos aumenta, diminuindo a quantidade de Gln no
 553 plasma nos tecidos e na mucosa intestinal que começa a atrofiar devido ao aumento da
 554 permeabilidade do tecido e pelo aumento da proliferação bacteriana (SOUBA; SMITH;
 555 WILMORE, 1988).

556 De acordo com Xing et al. (2017), durante fases críticas dentro do período inicial de
 557 crescimento, a sensibilidade do intestino dos leitões será amplamente impulsionada por fatores
 558 intrínsecos à fase, podendo resultar em severos danos intestinais. Dentro desse contexto, a
 559 manutenção da homeostase e a renovação do epitélio intestinal estão diretamente envolvidas
 560 aos diferentes processos ocorridos nas vilosidades da mucosa durante seu desenvolvimento.

561 Estas fases que são caracterizadas por rápido e constante desenvolvimento metabólico
 562 e renovação celular foram descritas cronologicamente por Yang et al. (2016) e são
 563 correspondentes à proliferação de células-tronco na base do fundo da cripta seguida pela
 564 expansão da população celular no meio da vilosidade, diferenciação terminal na vilosidade
 565 superior e, por fim, extrusão de células senescentes na ponta da vilosidade.

566 Neste cenário, períodos de estresse sejam eles crônicos ou agudos, são capazes de alterar
 567 o processo de maturação intestinal caso não ocorram intervenções capazes de minimizar a ação

568 deletéria do agente estressor. Diversos estudos apontam que a depleção de Gln resulta em
569 atrofia das vilosidades, diminuição da abundância de proteínas de junções oclusivas e aumento
570 da permeabilidade paracelular intestinal (WU, MEIER; KNABE, 1996).

571 A partir disso, Bertechini e Hussain (1993) sugerem que, durante a fase fetal, a mucosa
572 do trato intestinal do leitão é estéril; no entanto, ao nascimento, este tecido é rápida e
573 primeiramente colonizado por microrganismos contidos no muco vaginal da matriz, e em
574 seguida, durante a amamentação, por meio do contato do leitão com os tetos da fêmea. Além
575 disso, durante a lactação, o manejo de corte dos dentes e cauda e da castração também são
576 fatores capazes de desequilibrar a microbiota intestinal, mediante mecanismo de liberação de
577 corticosteroides, que podem reduzir a quantidade de mucina no trato intestinal (OPALINSKI et
578 al., 2007).

579 Durante todo o crescimento do suíno, a mucosa intestinal precisa garantir o transporte
580 eficiente de nutrientes, como água e eletrólitos; além disso, o desenvolvimento do sistema
581 imune da mucosa depende diretamente da retirada seletiva de antígenos microbianos advindos
582 da dieta que constantemente se acumulam no lúmen do intestino. Para o desempenho de funções
583 tão contrastantes, a mucosa intestinal é equipada com os microrganismos, fazendo com que
584 sejam envoltos pela camada de muco e não consigam expressar sua ação patogênica (FURLAN,
585 2010; MODINA et al., 2019). Segundo Uni, Smirnov e Sklan (2003), esta supressão ocorre em
586 função da natureza ácida das glicoproteínas que formam as mucinas e atuam como barreira de
587 proteção no tecido. A literatura demonstra que existem cinco tipos de diferentes de mucina
588 (Mucina 2, 5AC, 5B, 6 e 19), e a mucina-2 é a responsável pela formação do muco no intestino
589 delgado (THORNTON; ROUSSEAU; MCGUCKIN et al., 2008; MCGUCKIN et al., 2011).

590 Diversos estudos têm demonstrado os efeitos benéficos da Gln na manutenção da
591 integridade da mucosa intestinal e, em especial, na produção de mucinas pelas células
592 caliciformes (CC), como no estudo conduzido por Ren et al. (2014), que observaram aumento
593 na quantidade de mucina no intestino de camundongos que receberam a suplementação de 2%
594 de Gln. Os autores também observaram que a suplementação induziu a alteração da microbiota
595 intestinal e enfatizam que o desenvolvimento da imunidade inata e da integridade da barreira
596 intestinal em cada seguimento do trato são dependentes de populações bacterianas específicas,
597 demonstrando a amplitude da ação moduladora da Gln no combate a injúrias do intestino.

598

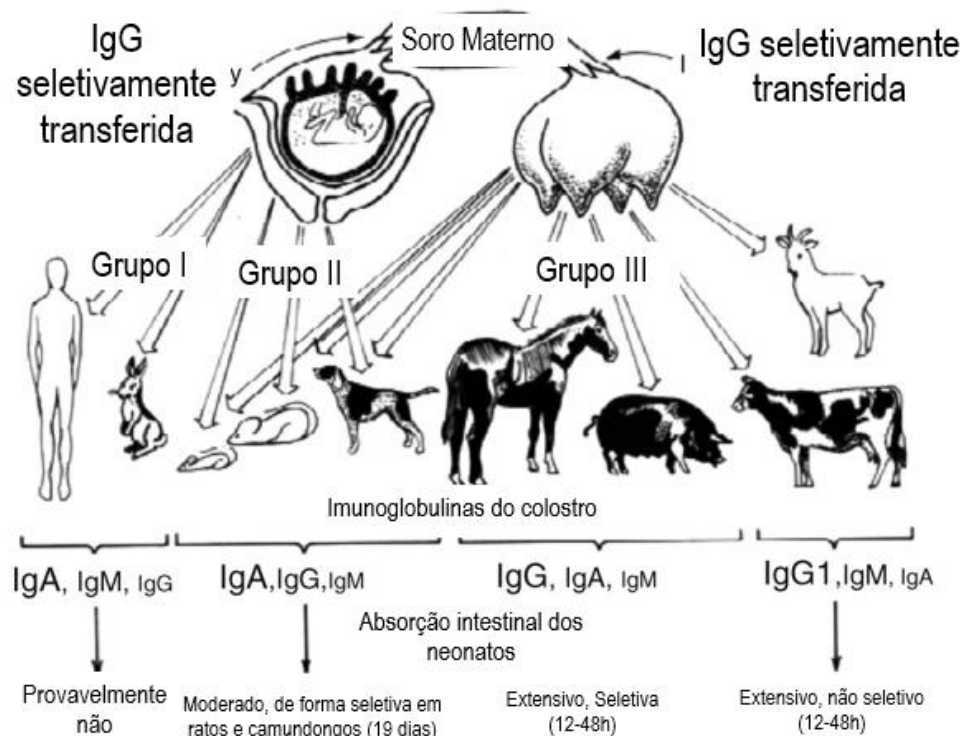
599

600 2.4 Papel da glutamina no desenvolvimento do sistema imune

601 Na atualidade, o desenvolvimento de novos sistemas para a produção de suínos que
 602 fornecem animais imunocompetentes, saudáveis e de crescimento rápido ainda é um desafio
 603 significativo (STOKES et al., 2004). Butler et al. (2008) enfatizam que em todas as espécies a
 604 resposta imune só é bem-sucedida quando o organismo é capaz de identificar a origem dos
 605 fatores responsáveis pela doença, sejam eles ambientais ou intrínsecos à espécie animal. Ao
 606 nascer, o leitão possui como principal condição metabólica a imunodeficiência, e por isso é
 607 completamente dependente da proteção imunológica fornecida pelo colostro num curto espaço
 608 de tempo (12-48h) logo após seu nascimento (KOMUVES; HEATH, 1992; BUTLER et al.,
 609 2009).

610

611 **Figura 4.** Transferência de imunidade da mãe para os jovens entre os mamíferos placentários comuns.



612

613

614

615

616

Os mamíferos dos Grupos I e III representam os extremos nos quais o transporte receptor-mediano de IgG ocorre via placenta (Grupo I) verso glândula mamária (Grupo III) Esta diferença é refletida nos constituintes de imunoglobulinas do colostro.

617

Fonte: Butler et al. (2009) adaptado de Butler (1974).

618

619

620

A resposta imune inata (RIN) não possui especificidade a um determinado patógeno; ela se qualifica como uma rápida resposta a um extenso, porém restrito, número de influências

621 ou estímulos e é formada por barreiras físicas que não sofrem alterações quantitativas ou
622 qualitativas atuando de forma independente, sem a necessidade de contato prévio com o agente
623 agressor. Já a resposta imune adaptativa (RIA) é dependente de um grupo de proteínas e células
624 fagocíticas que, ao reconhecerem o agente patogênico, são rapidamente ativadas dando início
625 ao processo de supressão da atividade do patógeno (ALBERT et al., 2002; MCDONALD;
626 OFER, 2019).

627 Apesar de atuarem de diferentes formas, a RIA é completamente dependente da RIN e
628 vice-versa. Os componentes primários da RIA são formados pelos linfócitos e seus produtos
629 como os anticorpos; já a RIN é composta por macrófagos, neutrófilos, células killer (NK) e
630 citocinas. Faz-se importante elucidar que dentro da RIA existem dois tipos de defesa: a primeira
631 delas é mediada de modo direto pelos linfócitos T e é conhecida como imunidade e/ou resposta
632 celular. A segunda é conhecida como imunidade e/ou resposta humoral e ocorre por atuação
633 específica dos anticorpos produzidos pelos linfócitos B maduros e se encontram presentes no
634 plasma sanguíneo. A resposta humoral possui grande especificidade e confere aos anticorpos a
635 capacidade de reconhecimento, ligação e multiplicação em resposta a presença de antígenos no
636 organismo (BIRON, 2016; BURRELL; CHRISTOPHER, 2017).

637 De acordo com Butler et al. (2002), o sistema imune dos leitões neonatos é capaz apenas
638 de gerar respostas quando desafiados por patógenos, expressando uma quantidade limitada de
639 células T e B que estão presentes no sangue. Elas são absorvidas pelos enterócitos e sua
640 proliferação é condicionalmente dependente da quantidade de Gln circulante (KEW et al., 1999;
641 SHA; WANG; MA et al., 2021).

642 A Gln é atualmente um dos aminoácidos com imensa gama de estudos a respeito de sua
643 condicionalidade na nutrição de suínos, de acordo com Wu (2013). Além de possuir grande
644 importância na sinalização genética, a Gln também atua de forma intensiva na construção da
645 resposta imune dos suínos, em especial durante as mudanças de ciclo do animal. De acordo com
646 Calder (1995) e Kew et al. (1999), a quantidade de Gln da dieta está diretamente correlacionada
647 à produção de citocinas e de células T, e mesmo em estado de repouso, altas taxas de Gln são
648 utilizadas pelos linfócitos e, em alguns casos, sua utilização pode se equiparar ou apresentar
649 taxas superiores às taxas de utilização de glicose por estas mesmas células.

650 A alta demanda na utilização de Gln por células componentes do sistema imune enfatiza,
651 mais uma vez, o importante papel sanitário que este aminoácido desempenha na nutrição de
652 suínos. Inúmeros estudos relatam além da diminuição nos índices de diarreia, redução nos

653 índices de mortalidade e considerável aumento na resposta imune de animais em ambientes
654 desafiadores (MEYER et al., 1995; PARDO et al., 2014; QIN et al., 2018).

655 Nos dias atuais, as diretrizes de bem-estar animal, alinhadas à responsabilidade social
656 na criação de animais, em especial de suínos, estão cada vez mais rígidas e alinhadas ao grande
657 interesse por uma alimentação mais sustentável, por parte dos consumidores. Em outubro de
658 2018, deputados da EU sancionaram um novo regulamento com restrições ainda mais rígidas
659 sobre o uso de medicamentos veterinários e aditivos alimentares que visam acelerar o
660 crescimento de animais destinados à produção de carne, leite e ovos. Neste contexto, o uso da
661 Gln e do Glu como aditivo ou suplemento na dieta destes animais é de grande importância,
662 tendo em vista não apenas os benefícios sobre os índices zootécnicos de produtividade e na
663 promoção do bem-estar e qualidade de vida desses animais até o fim do seu ciclo produtivo,
664 mas também visando à qualidade do produto que será ofertado ao consumidor final.

665

666

667

668

669

670

671

672

673

674

675

676

677

678

679

680

681

682

683

684

685

686

REFERÊNCIAS

- 687 ALBERT, B. et al. **Molecular Biology of the Cell**. 4th edition. New York: Garland Science;
688 2002. Innate Immunity. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26846/>
689
- 690 ALBRECHT, J.; NORENBERG, M. D. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity.
691 **Hepatology**. Oct;44(4):788-94, 2006. doi: 10.1002/hep.21357. PMID: 17006913.
692
- 693 ALONSO-SPILSBURY, M. et al. Piglet Survival in Early Lactation: A Review. **Journal of**
694 **Animal and Veterinary Advances**. 6, 2007.
695
- 696 BERTECHINI, A. G.; HUSSAIN, S. M. **O fantástico mundo dos probióticos**. Campinas, SP:
697 biotecnal. p.97, 1993.
698
- 699 BERTECHINI, A.G. **Nutrição de Monogástricos**. Ed. UFLA, Lavras, MG, 2006, p.303, 2006.
700
- 701 BEZERRA, B. M. O; SILVA, S. S. C; OLIVEIRA, A. M. A. Avaliação do estresse e do
702 desempenho de suínos na fase de creche, empregando-se técnicas de enriquecimento ambiental.
703 **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.71, n.1, p.281-290, 2019.
704
- 705 BIRON, C. A. **Viral Pathogenesis Innate Immunity**. p.41–55, 2016. doi:10.1016/b978-0-12-
706 800964-2.00004-5.
707
- 708 BLAVI, L. et al. Management and Feeding Strategies in Early Life to Increase Piglet
709 Performance and Welfare around Weaning: A Review. **Animals**, 2021, 11, 302.
710 <https://doi.org/10.3390/ani11020302>.
711
- 712 BRIASSOULI, E.; BRIASSOULIS, G. Glutamine randomized studies in early life: the
713 unsolved riddle of experimental and clinical studies. **Clin Dev Immunol**. V. 2012. n. 749189.
714 17p, 2012. doi: 10.1155/2012/749189.
715
- 716 BRUUN, T. S. et al. Reproductive performance of “nurse sows” in Danish piggeries.
717 **Theriogenology**, v.86, p.981-987, 2016.
718
- 719 BURRELL, C. J. Fenner and White's Medical Virology. **Innate Immunity**. 2017, pp. 57–64.
720 doi:10.1016/B978-0-12-375156-0.00005-9.
721
- 722 BUTLER, J. E. et al. The piglet as a model for B cell and immune system development.
723 **Veterinary Immunology and Immunopathology**. n.128. p.147–170, 2009.
724
- 725 CALDER, P. C. Fuel utilization by cells of the immune system. **Proceedings of the Nutrition**
726 **Society**. Oxford. n.54, p.65-82, 1995.
727
- 728 CAMPBELL, J.M.; CRENSHAW, J.D.; POLO, J. The biological stress of early weaned piglets.
729 **J Animal Sci Biotechnol** 4, 19, 2013. <https://doi.org/10.1186/2049-1891-4-19>.
730
- 731 CRUZAT, V. F.; PETRY, É. R.; TIRAPEGUI, J. Glutamina: Aspectos Bioquímicos,
732 Metabólicos, Moleculares e Suplementação. **Rev Bras Med Esporte**. v. 15, n. 5. Set/Out, 2009.

- 733
734 CRUZAT, V. F. et al. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e
735 suplementação. **Rev Bras Med Esporte**. n.13. p.336-42, 2007.
736
- 737 DOEPEL, L. et al. Effect of Postruminal Glutamine Supplementation on Immune Response and
738 Milk Production in Dairy Cows. **J. Dairy Sci**. Canada. 89:3107–3121.
739
- 740 FERREIRA, A. S. et al. Desaparecimento da ingesta, pH estomacal e duodenal e formação de
741 coágulos de leites de porca e de vaca e de extrato de soja no estômago e intestino delgado de
742 leitões. **R. Soc. Bras. Zootec.**, v.17. n.3. p.308-316, 1988.
743
- 744 FURLAN R. L. Aspectos fisiológicos da utilização de probióticos e prebióticos visando à saúde
745 intestinal. **Memórias Asociacion de Médicos Veterinarios Especialistas en Avicultura del**
746 **Ecuador**. AMEVEA-E, Quito. 25p, 2010.
747
- 748 GENTON L; KUDSK, K. A. Interactions between the enteric nervous system and the immune
749 system: role of neuropeptides and nutrition. **The American Journal of Surgery**. Highland,
750 USA, n.186, p. 253-258, 2003.
751
- 752 GERAIX, J. et al. Glutamina e sistema imune. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**
753 **Funcional**, ano 14, n.61, 2014.
754
- 755 HAUSSINGER, D. Glutamine metabolism in the liver: overview and current concepts.
756 **Metabolism**, v.38: p.14-17, 1989.
757
- 758 HAWE, S. J. et al. Impact of sow lactation feed intake on the growth and suckling behavior of
759 low and average birthweight pigs to 10 weeks of age. **Transl. Anim. Sci**. Oxford, n.4. p.655–
760 665, 2020 doi: 10.1093/tas/txaa057.
761
- 762 HECK, A. A revolution in pork production. In: London Swine Conference - Exploring the
763 future, 11. **Proceedings...** London Swine Conference. Ontario. p. 19-26, 2011a.
764
- 765 JOHNSON, R. W.; ESCOBAR, J.; WEBEL, D. M. Nutrition and Immunology of Swine. In:
766 Lewis A.J. & Southern L.L. (Eds) **Swine Nutrition**. 2.ed. Nebraska: CRC Press, pp.545-562,
767 2001.
768
- 769 KEW, S. et al. Dietary glutamine enhances murine T-lymphocyte responsiveness. **J Nutr**; 129
770 (8): 1524-31, 1999.
771
- 772 KIM, S.W. et al. The regression of unsuckled mammary glands during lactation in sows: the
773 influence of lactation stage, dietary nutrients, and litter size. **Journal of Animal Science**, v.79,
774 n.10, p.2659-2668, 2001.
775
- 776 KIM, H. J. et al. Apoptotic effect of quercetin on HT-29 colon cancer cells via the AMPK
777 signaling pathway. **J Agric Food Chem**. v.58. n.15. p.8643-50, 2010. doi: 10.1021/jf101510z.
778 PMID: 20681654.
779

- 780 KOMUVES, L. G.; HEATH, J. P. Uptake of maternal immunoglobulins in the enterocytes of
781 suckling piglets: improved detection with a streptavidin-biotin bridge gold technique, J.
782 Histochem. **Cytochem.** n.40. p.1637–1646, 1992.
783
- 784 LABOW, B. I.; SOUBA, W. W. Glutamine. **World J Surg.** Dec., 24(12):1503-13, 2000. doi:
785 10.1007/s002680010269. PMID: 11193715.
786
- 787 LABOW, B. I.; SOUBA, W. W.; ABCOUWER, S. F. Mechanisms governing the expression
788 of the enzymes of glutamine metabolism--glutaminase and glutamine synthetase. **J Nutr.** 2001
789 Sep;131(9 Suppl):2467S-74S; discussion 2486S-7S. doi: 10.1093/jn/131.9.2467S. PMID:
790 11533295.
791
- 792 LOBLEY, G.; HOSKIN, S.; MCNEIL, C. Glutamine in Animal Science and Production. **The**
793 **Journal of nutrition.** 131. 2525S-31S; discussion 2532S, 2001. doi:10.1093/jn/131.9.2525S.
794
- 795 MCDONALD, D. R.; OFER, L. 3 - Innate Immunity, Editor(s): Rich, Robert et al. a M. **Clinical**
796 **Immunology** (Fifth Edition), Elsevier, 2019, pp. 39-53.
797
- 798 MCGUCKIN, M. A et al. Mucin dynamics and enteric pathogens. **Nature reviews.**
799 **Microbiology**, v. 9, n. 4, p. 265–78, abr. 2011.
800
- 801 MEYER, D.J.; COLES, E.H.; RICH, L.J. **Medicina de laboratório veterinária: interpretação**
802 **e diagnóstico.** São Paulo: Roca, 1995. 308p.
803
- 804 MODINA, S.C. et al. Nutritional Regulation of Gut Barrier Integrity in Weaning
805 Piglets. **Animals**, n.9. p.1045, 2019. <https://doi.org/10.3390/ani9121045>.
806
- 807 MOHAMMED, A. et al. Altered glutamine metabolism and therapeutic opportunities for lung
808 cancer. **Clin Lung Cancer.** January; v.15. n.1. p.7–15, 2014. doi:10.1016/j.clcc.2013.09.001.
809
- 810 NEWSHOLME, P. Why is L-glutamine metabolism important to cells of immune system in
811 health, postinjury, surgery or infection? **Journal of Nutrition**, v.131. p.2515-2522, 2001.
812
- 813 NEWSHOLME, P. et al. Glutamine and glutamate as vital metabolites. **Brazilian Journal of**
814 **Medical and Biological Research**, n. 36: p.153-163, 2003.
815
- 816 NEU, J.; SHENOY, V.; CHAKRABARTI, R. Glutamine nutrition and metabolism: where do
817 we go from here? **FASEB J.**, v.10, p.829-837, 1996.
818
- 819 OLIVEIRA, D. C. de et al. Glutamine metabolism and its effects on immune response:
820 molecular mechanism and gene expression. **Nutrire** 41, 14 (2016).
821 <https://doi.org/10.1186/s41110-016-0016-8>.
822
- 823 OPALINSKI, M. et al. On the use of a probiotic (*Bacillus subtilis* – strain DSM 17299) as
824 growth promoter in broiler diets. **Revista Brasileira de Ciência Avícola**, Campinas, SP, v. 9,
825 n. 2, p.99-103, abr./jun. 2007.
826

- 827 PARDO, L. A. et al. Effect of L-glutamine levels in piglets diets challenged with Escherichia
828 coli lipopolysaccharides. **Rev.MVZ Cordoba**, Córdoba, v. 19, n. 3, p. 4328-4337, Sept. 2014.
829
- 830 PARRY-BILLINGS, M. et al. A Communicational Link Between Skeletal Muscle, Brain, and
831 Cells of the Immune System. *mt. J. Sports Med.* New York. v.11, 1990. S122—S128.
832
- 833 QIN, Q. et al. Glutamate alleviates intestinal injury, maintains mTOR and suppresses TLR4
834 and NOD signaling pathways in weanling pigs challenged with lipopolysaccharide. **Scientific**
835 **Reports**, v.8. n.1. p.2-11, 2018. doi.org/10.1038/s41598-018-33345-7.
836
- 837 REN, W. et al. Dietary l-glutamine supplementation modulates microbialcommunity and
838 activates innate immunity in the mouse intestine. **Amino Acids** 46, 2403–2413, 2014.
839 <https://doi.org/10.1007/s00726-014-1793-0>.
840
- 841 RHOADS, J. M.; WU, G. Glutamine, arginine, and leucine signaling in the intestine. **Amino**
842 **acids**, v. 37, n. 1, p. 111–22, maio 2009.
843
- 844 RUTHERFORD, K.M.D. et al. The welfare implications of large litter size in the domestic pig
845 I: Biologica factors. **Anim Welf**, v.22(2), p.199-218, 2013.
846
- 847 SANTOS, R. V. T. et al. **Effects of acute exhaustive physical exercise upon glutamine**
848 **metabolism of lymphocytes from trained rats**. São Paulo: Life Sciences n. 80, p.573–578,
849 2007. doi:10.1016/j.lfs.2006.10.015.
850
- 851 SATESSA, G. et al. Effects of alternative feed additives to medicinal zinc oxide on
852 productivity, diarrhoea incidence and gut development in weaned piglets. **Animal**, 14(8), 1638-
853 1646, 2020. doi:10.1017/S1751731120000154.
854
- 855 SHAH, A. M.; WANG, Z.; MA, J. Glutamine Metabolism and Its Role in Immunity, a
856 Comprehensive Review. **Animals**, 11, 905; 2021. doi:10.3390/ani11030905.
857
- 858 SHETTY, P. Nutrition, immunity and infection. In: **Role of Nutrients in Immune Functions**.
859 CABI Publishing. 1. ed. pp. 23-56, 2010.
860
- 861 SOUBA, W. W.; SMITH, R. J.; WILMORE, D. W. Glutamine metabolism by the intestinal
862 tract. **JPEN J Parenter Enteral Nutr.** v.9. n.5. p.608-17, 1985 doi:
863 10.1177/0148607185009005608.
864
- 865 SPITTLER, A. et al. Influence of Glutamine on the Phenotype and Function of Human
866 Monocytes. **Blood**, v.86, n.4. pp 1564-1569, 1995.
867
- 868 STOKES, C. R. et al. Postnatal development of intestinal immune system in piglets:
869 implications for the process of weaning. **Animal Research**, v.53. p.325–334, 2004.
870
- 871 THORNTON, D. J.; ROUSSEAU, K.; MCGUCKIN, M. A. Structure and function of the
872 polymeric mucins in airways mucus. **Annual review of physiology**, v. 70, p. 459–86, jan 2008.
873

- 874 UNI, Z.; SMIRNOV, A.; SKLAN, D. Pre and posthatch development of goblet cells in the
875 broiler small intestine: effect of delayed access to feed. **Poult. Sci.** v.82. n.2. p.320-327, 2003.
876
- 877 VAN DE POLL, M. C. G. et al. Renal metabolism of amino acids: its role in interorgan amino
878 acid exchange. **Am J Clin Nutr.** n.79. p.185-97, 2004.
879
- 880 WALSH, N. P. et al. Glutamine, Exercise and Immune Function: Links and Possible
881 Mechanisms. **Sports Med.** Sep; v.26. n.3. p.177-191, 1988. doi: 0112-1642/98/0009-
882 0177/\$07.50/0.
883
- 884 WESCHE, D. E. et al. Leukocyte apoptosis and its significance in sepsis and shock. **J Leukoc**
885 **Biol.** v.78. n.2. p.325-37, 2005. doi: 10.1189/jlb.0105017.
886
- 887 WU, G.; MEIER, S. A.; KNABE, D. A. Dietary glutamine supplementation prevents jejunal
888 atrophy in weaned pigs. **J Nutr.** v.126. n.10. p.2578-84, 1996. doi: 10.1093/jn/126.10.2578.
889 PMID: 8857520.
890
- 891 WU, G. Functional amino acids in nutrition and health. **Amino Acids.** v.45. n.3. p.407-11,
892 2013. doi: 10.1007/s00726-013-1500-6. Epub 2013 Apr 18. PMID: 23595206.
893
- 894 XING, S. et al. Effects of alanyl-glutamine supplementation on the small intestinal mucosa
895 barrier in weaned piglets. **Asian-Australas J Anim Sci.** n.30. p.236-245, 2017.
896
- 897 YANG, H. et al. Energy metabolism in intestinal epithelial cells during maturation along the
898 crypt-villus axis. **Scientific Reports.** n.6. p.31917, 2016. DOI: 10.1038/srep31917.
899
- 900 YANG, X .F. et al. Improved Milk Glutamine Level and Growth Performance of Suckling
901 Piglets by Glutamine Supplementation in Maternal Diet. **Annals of Animal Science.** 18. 2018.
902 doi: 10.1515/aoas-2017-0040.
903
- 904
- 905
- 906
- 907
- 908
- 909
- 910
- 911
- 912
- 913
- 914
- 915

916

917

918

919

920

921

922

923

924

925

926

927

928

929

CAPITULO I

930

**SUPLEMENTAÇÃO DE L-GLN E L-GLU NA DIETA DE LEITÕES POTENCIALIZA
O DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO E REFORÇA A BARREIRA PROTETORA
INTESTINAL**

934

935

936

937

938

939

940

941

942

943

RESUMO

944 A resposta produtiva de leitões durante as primeiras fases de vida depende essencialmente dos nutrientes
945 advindos do leite materno. Ao desmame, os desafios inerentes à mudança de fase podem comprometer
946 seu desempenho, saúde e integridade intestinal; a partir disso, o uso combinado da L-Gln e L-Glu têm
947 sido amplamente estudado, pois são aminoácidos capazes de reduzir os danos provocados por períodos
948 metabolicamente estressantes para suínos durante os primeiros ciclos produtivos. Objetivando avaliar a
949 resposta produtiva e os parâmetros histológicos intestinais de leitões durante as duas primeiras fases de
950 vida, conduziu-se um experimento com 28 matrizes suínas e suas respectivas leitegadas durante as fases
951 de lactação e após o desmame. Os animais foram distribuídos em um delineamento em blocos
952 casualizados contendo dois tratamentos com 14 repetições por tratamento na fase de lactação; durante a
953 fase pós-desmame foram utilizados dois tratamentos contendo 144 repetições cada. As matrizes
954 receberam suplementação de 1% de L-Gln e L-Glu via dieta, sete dias antes do parto, durante todo o
955 período de lactação (21 dias); na fase pós-desmame, os leitões também receberam 1% de L-Gln e L-Glu
956 via dieta até o 35º dia de idade. Foram observados aumento nos índices de EA (eficiência alimentar),
957 GP (ganho de peso) e GPL (ganho de peso da leitegada) dos leitões no pós-desmame. Também foi
958 constatada melhora nos parâmetros histomorfométricos dos intestinos como a AV (altura de vilo) e
959 contagem de CC (células caliciformes). Estes resultados demonstram que a suplementação de 1% de L-
960 Gln e L-Glu é capaz de aumentar a dinâmica digestiva e absorptiva dos nutrientes no trato intestinal,
961 tornando-se excepcional frente aos desafios enfrentados pelo leitão durante a lactação e logo após o
962 desmame.

963

964

965 **Palavras-chave:** Altura de vilo. Glutamina. Performance. Suíno.

966

967

968

969

970

971

972

973

ABSTRACT

974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000
1001
1002
1003
1004
1005
1006
1007

The productive response of piglets during the first stages of life depends essentially on the nutrients derived from breast milk. At weaning, the challenges inherent to the phase change can compromise their performance, health and intestinal integrity, since then the combined use of L-Gln and L-Glu has been widely studied, as they are amino acids capable of reducing the damage caused by periods metabolically stressful for pigs during the first productive cycles. With the objective of evaluating the productive response and the intestinal histological parameters of piglets during the first two stages of life, an experiment was carried out with 28 pig sows and their respective litters during the lactation phases and after weaning. The animals were distributed in a randomized block design containing 2 treatments with 14 replicates per treatment in the lactation phase, during the post-weaning phase 2 treatments containing 144 replicates each were used. The pig sows received supplementation of 1% L-Gln and L-Glu via diet seven days before birth, during the entire lactation period (21 days), in the post-weaning phase the piglets also received 1% L-Gln and L-Glu via diet until the 35th day of age. Increased rates of FE (feed efficiency), WG (weight gain) and LWG (litter weight gain) were observed ($P < 0,05$) in post-weaning piglets. There was also an improvement in histomorphometric parameters of the intestines such as VH (villus height) and GC (globet cells). These results demonstrate that supplementation of 1% L-Gln and L-Glu is capable of increasing the digestive and absorptive dynamics of nutrients in the intestinal tract, making it exceptional in the face of the challenges faced by the piglet during lactation and immediately after weaning.

Keywords: Villus high. Glutamine. Performance. Swine.

1008 **Introdução**

1009

1010 O maior número de leitões por leitegada aumenta a competição pelo colostro e leite e,
1011 muitas vezes, alguns leitões não conseguem ingerir quantidades suficientes de nutrientes
1012 (SANTOS et al., 2015). Por ocasião do desmame, além da mudança de alimento, a forma física
1013 da ração, a variação na proporção dos nutrientes, bem como o estresse de ordem social,
1014 ocasionam mudanças estruturais no TGI, resultando em baixo consumo e aproveitamento de
1015 alimentos e alta susceptibilidade à ocorrência de infecções entéricas nas primeiras semanas após
1016 o desmame, propiciando, assim, baixo desempenho e, muitas vezes, alta taxa de mortalidade
1017 dos animais (SILVA et al., 2012).

1018 A regulação do crescimento e maturação da mucosa intestinal no neonato é
1019 biologicamente fundamental, já que este tecido passa por um dinâmico processo de
1020 desenvolvimento (JOHNSON; MCCORMACK, 1988) e durante o estágio primário de
1021 crescimento do leitão, os nutrientes da dieta não podem ser totalmente digeridos ou absorvidos
1022 por conta da hiperplasia intestinal, que pode resultar em desnutrição (XING et al., 2017).
1023 Estudos apontam que o intestino utiliza glutamina (Gln) da dieta e do sangue (BLACHIER et
1024 al., 2013) e que além de ser a fonte de energia primária no intestino delgado, a Gln é essencial
1025 para a maturação e crescimento das células intestinais. O Glu, por sua vez, além do seu papel
1026 neurotransmissor, é considerado o único nutriente capaz de ativar o nervo vago intestinal,
1027 estimulando a produção de mucina, que possui papel crucial na formação de barreira contra
1028 patógenos no intestino (KIM; KIM, 2017).

1029 Utilizando os princípios da nutrição, objetivamos avaliar os efeitos da suplementação
1030 para matrizes e leitegada de 1% L-Gln e L-Glu sobre o desempenho produtivo, parâmetros
1031 histológicos intestinais, eficiência de utilização de proteína e energia (EUP, EUE) durante a
1032 lactação e após o desmame e viabilidade econômica da dieta dos leitões no período pós-
1033 desmame.

1034 **Material e métodos**

1035 **Animais e delineamento experimental**

1036 Este estudo foi avaliado e aprovado pela comissão de ética no uso de animais da
1037 Universidade Federal Rural de Pernambuco sob o número de licença 028/2018. O experimento
1038 foi realizado em granja comercial em Vitória de Santo Antão-PE, 55608-280,

1039 8° 7' 35" S, 35° 18' 27" W. A região possui clima tropical, do tipo As' e o município está
1040 localizado na divisa entre o Semiárido e a Zona da Mata, com chuvas bem distribuídas ao longo
1041 do ano, precipitação média anual de 1.400 mm e verão quente e seco.

1042 O experimento durou um período total de 43 dias divididos em duas fases: lactação (do
1043 7° dia antes do parto ao 21° dia de lactação, totalizando 28 dias) e pós-desmame (durante 15
1044 dias após o desmame). Na lactação, 28 matrizes de ordem de parto 3, 4 e 5 com suas respectivas
1045 leitegadas, uniformizadas em 12 leitões por matriz, foram distribuídas em delineamento em
1046 blocos casualizados com dois tratamentos e 14 repetições. As ordens de parto foram utilizadas
1047 como critério para a formação dos blocos.

1048 Os tratamentos experimentais foram distribuídos da seguinte forma: Lactação 1 - grupo
1049 controle: dieta basal para gestação sem suplementação; Lactação 2 - grupo suplementado: dieta
1050 basal com suplementação de 1% de Aminogut® (o Aminogut é um suplemento dietético
1051 contendo L-glutamina e L-glutamato – mínimo 95%). Foram utilizadas dietas comerciais para
1052 atender aos requerimentos nutricionais de matrizes em lactação e leitões na fase de creche
1053 (Tabela 1).

1054

1055

1056

1057

1058

1059

1060

1061

1062

1063

1064

1065

1066

1067

1068

1069

1070

1071 **Tabela 1.** Composição das dietas basais para matrizes na fase de lactação e leitões desmamados

	Lactação	Pós-desmame
Ingredientes		
Milho	61,40	34,40
Farelo de Soja	31,00	21,00
Núcleo Lactação ¹	3,00	-
Núcleo Pós-desmame ²	-	40,00
Óleo Vegetal	4,00	4,00
L-Lys HCL	0,32	0,25
DL-Met	0,20	0,12
L-Thr	0,18	0,13
Total	100	100
Níveis Nutricionais		
PB (%)	19,00	22,50
FB (%)	4,6	3,6
EM (Kcal / kg)	3,200	3,400
Ca (%)	0,80	0,85
P (%)	0,52	0,45
Cinza (%)	6,3	5,9

1072 ¹**Núcleo Lactação;** Ácido Fólico (Mínimo) 1,50 mg/kg; BHT (Mínimo) 250,00 mg/kg; Biotina
1073 (Mínimo) 0,44 mg/kg; Cálcio (Mínimo) 28,00 g/kg; Cálcio (Máximo) 38,00 g/kg; Cobre (Mínimo)
1074 110,00 mg/kg; Colina (Mínimo) 880,00 mg/kg; Extrato Etéreo (Mínimo) 77,00 g/kg; Ferro (Mínimo)
1075 300,00 mg/kg; Fósforo (Mínimo) 13,00 g/kg; Iodo (Mínimo) 2,30 mg/kg; Lisina (Mínimo) 27,60 g/kg;
1076 Manganês (Mínimo) 300,00 mg/kg; Matéria Fibrosa (Máximo) 65,00 g/kg; Matéria mineral (Máximo)
1077 165,00 g/kg; metionina (Mínimo) 7.400,00 mg/kg; Niacina (Mínimo) 88,00 mg/kg; Pantotenato de
1078 Cálcio (Mínimo) 29,00 mg/kg; Proteína Bruta (Mínimo) 305,00 g/kg; Selênio (Mínimo) 0,65 g/kg;
1079 Sódio (Mínimo) 5.400,00 mg/kg; Umidade (Máximo) 130,00 g/kg; Vitamina A (Mínimo) 10.300,00
1080 UI/kg; Vitamina B1 (Mínimo) 3,00 mg/kg; Vitamina B12 (Mínimo) 60,00 mcg/kg; Vitamina B2
1081 (Mínimo) 8,80 mg/kg; Vitamina D3 (Mínimo) 3.000,00 UI/kg; Vitamina E (Mínimo) 30,00 UI/kg;
1082 Vitamina K3 (Mínimo) 7,30 mg/kg; Zinco (Mínimo) 410,00 mg/kg (por kg/produto). ² **Núcleo Creche;**
1083 Ácido Fólico (Mínimo) 1,25 mg/kg; Bacitracina de Zinco 55,00 mg/kg; BHT (Mínimo) 230,00 mg/kg;
1084 Biotina (Mínimo) 0,38 mg/kg; Cálcio (Mínimo) 23,00 g/kg; Cálcio (Máximo) 32,00 g/kg; Cobre
1085 (Mínimo) 94,00 mg/kg; Colina (Mínimo) 750,00 mg/kg; Extrato Etéreo (Mínimo) 57,00 g/kg; Ferro
1086 (Mínimo) 250,00 mg/kg; Fósforo (Mínimo) 13,00 g/kg; Iodo (Mínimo) 1,88 mg/kg; Lisina (Mínimo)
1087 24,50 g/kg; Manganês (Mínimo) 250,00 mg/kg; Matéria Fibrosa (Máximo) 90,00 g/kg; Matéria Mineral
1088 (Máximo) 165,00 g/kg; Metionina (Mínimo) 7.500,00 mg/kg; Niacina (Mínimo) 88,00 mg/kg;
1089 Pantotenato de Cálcio (Mínimo) 25,00 mg/kg; Proteína Bruta (Mínimo) 290,00 g/kg; Selênio (Mínimo)
1090 0,56 mg/kg; Sódio (Mínimo) 4.500,00 mg/kg; Umidade (Máximo) 130,00 g/kg; Vitamina A (Mínimo)
1091 17.500,00 UI/kg; Vitamina B1 (Mínimo) 2,50 mg/kg; Vitamina B12 (Mínimo) 50,00 mcg/kg; Vitamina
1092 B2 (Mínimo) 7,00 mg/kg; Vitamina D3 (Mínimo) 2.500,00 UI/kg; Vitamina E (Mínimo) 25,00 UI/kg;
1093 Vitamina K3 (Mínimo) 6,25 mg/kg; Zinco (Mínimo) 360,00 mg/kg (por kg/produto); **Suplementação:**
1094 **1% de L-Gln e L-Glu**
1095

1096 Durante a lactação, a suplementação do L-Gln e L-Glu na dieta das matrizes iniciou-se
1097 7 dias antes do parto e prosseguiu até o dia do desmame. Para a fase pós-desmame, aos 21 dias
1098 de idade, 288 leitões foram desmamados e distribuídos em um delineamento em blocos
1099 casualizados com dois tratamentos. Nesta fase, as diferentes ordens de parto foram utilizadas

1100 como critério para a distribuição dos blocos; deste modo, os tratamentos experimentais foram
1101 distribuídos da seguinte forma:

1102 Pós-desmame 1: grupo controle – 144 leitões da lactação 1 recebendo dieta basal inicial
1103 sem suplementação; Pós-desmame 2: grupo suplementado – 144 leitões da lactação, dois
1104 recebendo dieta basal com suplementação de 1% de Aminogut.

1105 Matrizes e leitegadas foram alojadas em gaiolas de gestação durante todo o período de
1106 lactação; as matrizes tiveram livre acesso à ração e água, e os leitões amamentados em livre
1107 demanda. Ao desmame, os leitões foram alojados em baias coletivas do tipo suspensas com
1108 piso de plástico e tiveram livre acesso à ração e água.

1109 **Consumo de ração, eficiência alimentar e produtividade**

1110 A determinação do PCL (peso corporal do leitão), GP (ganho de peso do leitão), PL
1111 (peso da leitegada), GPL (ganho de peso da leitegada) e a EA (eficiência alimentar) foi realizada
1112 mediante o peso individual dos leitões, assim como da leitegada, logo após o parto e a cada sete
1113 dias até o final da fase pós-desmame. Para determinar o CR (consumo de ração) na fase pós-
1114 desmame, as sobras de ração foram pesadas a cada sete dias. A determinação da EUP (eficiência
1115 na utilização de proteína) e EUE (eficiência de na utilização da energia) na fase pós-desmame
1116 foi realizada por intermédio das seguintes equações propostas por Costa (2006):

$$1117 \quad EUE = \frac{GP}{CEM}$$

1118 Em que CEM: CR x (EM/1000)

1119 GP: ganho de peso durante o período (Kg)

1120 CR: consumo de ração durante o período (Kg)

1121 CEM: consumo de energia metabolizável do período (Kcal/Kg)

1122 EM: Energia metabolizável da dieta (Kcal/Kg)

$$1123 \quad EUP = \frac{GP}{CPB}$$

1124 Em que: CPB: CR x PB (%)

1125 GP: ganho de peso no período (Kg)

1126 CR: consumo de ração no período (Kg)

1127 PB (%): proteína bruta da dieta

1128 CPB: consumo médio de proteína bruta (g)

1129 **Análise histológica**

1130 Aos 21 dias de lactação e no 15º dia pós-desmame, um leitão por repetição dentro de
1131 cada tratamento foi selecionado ao acaso, com base no peso médio da leitegada. Em seguida,
1132 os animais foram abatidos de acordo com as normas do Conselho Nacional de Controle de
1133 Experimentação Animal – CONSEA (2013) e, após, realizada uma incisão na parede
1134 abdominal; exteriorizado todo o TGI e coletados três segmentos na parte central de cada porção
1135 do duodeno e jejuno e íleo, que foram cuidadosamente lavadas em solução salina estéril para a
1136 limpeza do conteúdo. E então, cada porção amostral foi cuidadosamente seccionada e fixada
1137 em papel previamente esterilizado para que a estrutura da amostra fosse mantida e, em seguida,
1138 imersos em formol 10% tamponado por 24 horas.

1139 A confecção das lâminas histológicas seguiu (com adaptações) as diretrizes descritas
1140 por Molinaro et al. (2010). A técnica de coloração utilizada para a identificação das variáveis
1141 de AV (altura de vilo) e LV (largura de vilo), PC (profundidade de cripta), LC (largura de
1142 cripta), V:C (relação vilo/cripta), PVI (porcentagem de vilos íntegros) e AB (área de absorção)
1143 e DV (densidade de vilos) foi a de hematoxilina-eosina; já para a identificação e contagem das
1144 CC (células caliciformes) a técnica utilizada foi a PAS (Ácido-periódico Schiff). A leitura e
1145 fotomicrografias das lâminas foram realizadas utilizando-se um microscópio de luz modelo
1146 Olympus BX60 e câmera Zeiss Axion acoplada com programa de captura de imagens digitais
1147 Motic Image Plus 2.0, no laboratório de histologia da UFPB – Campus Areia.

1148 Mensurações relativas a AV, LC e PC foram realizadas em 48 vilos por animal apenas
1149 em vilos íntegros com suas respectivas criptas bem orientadas, utilizando o aumento de 100x.
1150 Da mesma forma, a LV foi obtida pela média das mensurações horizontais realizadas em três
1151 pontos distintos de cada vilo. A PVI foi realizada por meio da quantificação de vilos sem
1152 quebras ou falhas longitudinais da base inferior até seu topo; para esta mensuração, a contagem
1153 foi realizada com aumento de 200x em três amostras distintas do mesmo animal dentro do
1154 respectivo tratamento. A determinação da AB foi obtida pela equação: $AV \times LV$. Para a
1155 avaliação da DV, três campos distintos de cada amostra foram fotomicrografados e, em seguida,
1156 a escala das fotomicrografias foram verificadas e o campo de observação delimitado. Após isso,
1157 foi realizada a contagem da quantidade de vilos íntegros e não íntegros dentro das áreas
1158 delimitadas. As médias finais foram obtidas mediante a soma e divisão da quantidade total de
1159 vilos nos três pontos distintos por amostra/lâmina (vilos/1 250 000 μm^2).

1160 O índice da quantidade de CC foi obtido de acordo com as diretrizes descritas por
 1161 Fagundes (2016), com modificações, em que foram utilizadas fotomicrografias digitalizadas
 1162 com aumento de 50x. A contagem de CC foi realizada em 16 vilos íntegros escolhidos ao acaso.

1163 **Viabilidade econômica**

1164 A avaliação das diferentes dietas experimentais foi realizada com base nos preços das
 1165 dietas comerciais utilizadas pela granja; os valores foram atualizados de acordo com a cotação
 1166 do ano de 2021. A análise foi realizada de acordo com o consumo de ração dos leitões no
 1167 período pós-desmame dentro de cada tratamento. O preço do kg/suíno vivo foi obtido por um
 1168 levantamento do preço médio anual entre agosto de 2017 e agosto de 2021, abrangendo uma
 1169 média dos preços praticados no estado de Pernambuco durante o período, utilizando os dados
 1170 disponíveis no Centro de Estudos Avançados em Economia Aplicada (CEPEA -ESALQ).

1171 Os demais valores relacionados ao preço das dietas comerciais foram obtidos com o
 1172 fornecedor (Tectron Nutrição e Saúde Animal) levando-se em conta os preços de venda
 1173 atualmente praticados no estado de Pernambuco.

1174 O custo médio da alimentação por kg de peso vivo ganho, foi obtido pela equação descrita
 1175 por Bellaver et al. (1985), conforme equação abaixo:

$$1176 \quad CMe_i = \frac{Q_i \times P_i}{G_i}$$

1177 Em que:

1178 CMe_i = Custo médio de alimentação por kg de peso vivo, obtido no i-ésimo tratamento;

1179 Q_i = Quantidade de ração consumida no i-ésimo tratamento;

1180 P_i = Preço da ração (R\$/kg) da época, no i-ésimo tratamento;

1181 G_i = Ganho de peso diário (g) no i-ésimo tratamento verificado no período.

1182 Em cada tratamento foi avaliada a eficiência econômica do desempenho dos leitões pelo
 1183 índice de eficiência econômica (IEE), segundo Barbosa et al. (1982), a partir da respectiva
 1184 equação abaixo:

$$1185 \quad IEE (\%) = \frac{MCMe \times 100}{CMe_i}$$

1186 Em que:

1187 $MCMe$ = Menor custo médio da ração entre os tratamentos

1188 CMe_i = Custo médio do tratamento i considerado

1189

1190 Também foi avaliado o índice de rentabilidade (IR) das dietas, levando-se em conta o
 1191 valor de venda dos suínos adultos da granja. Para esta avaliação utilizou-se a equação
 1192 recomendada por Buarque (1991):

$$1193 \quad \text{IR: } \frac{(Y_i \times P_i - \text{CONR}_i \times \text{PR}_i)}{\text{CONR}_i \times \text{PR}_i}$$

1194 Em que:

1195 Y_i : peso do leitão no tratamento i

1196 P_i : preço pelo kg do suíno

1197 CONR_i : consumo de ração no tratamento i

1198 PR_i : preço da ração no tratamento i

1199

1200 O cálculo da margem bruta em relação à alimentação no período pós-desmame foi
 1201 calculado pelas equações descritas por Oliveira et al. (2012).

1202 Receita do período:

1203 $\text{RP: (Peso final do leitão) * preço final} - (\text{Peso inicial do leitão}) * \text{preço inicial}$

1204 Custo de alimentação do período:

1205 $\text{CAP: Consumo de ração na fase} * \text{Preço kg da ração no período}$

1206 Margem bruta do período

1207 $\text{MBP: Receita do período} - \text{Custo de alimentação do período}$

1208 **Análise estatística**

1209 Os dados foram submetidos à análise de variância utilizando o procedimento MIXED
 1210 do "software" estatístico "Statistical Analysis System" (SAS, 1985). A unidade experimental
 1211 durante as fases de lactação e pós-desmame foram a matriz e a leitegada, respectivamente, os
 1212 tratamentos foram eleitos como efeito fixo e a ordem de parto como efeito aleatório em ambas
 1213 das fases. As médias de desempenho produtivo foram comparadas pelo teste de Tukey ao nível
 1214 de 5% de probabilidade. Os dados histomorfométricos que apresentaram distribuição não
 1215 normal foram submetidos ao teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e as diferenças
 1216 significativas foram aceitas quando $P < 0.05$.

1217 **Resultados e Discussão**1218 **Consumo de ração, eficiência alimentar e produtividade**

1219 Como demonstrado na Tabela 2, foi observado efeito da suplementação ($P < 0,05$) para
 1220 matrizes sobre apenas sobre o GP dos leitões no período de 14 a 21 dias de idade, em que os
 1221 leitões que receberam a suplementação apresentaram maior GP em relação aos leitões do
 1222 tratamento controle.

1223

1224 **Tabela 2.** Desempenho produtivo de leitões durante a lactação

	Controle	L-Gln e L-Glu	EPM	P valor
PCL (kg)				
Ao parto	1,601 ^a	1,572 ^a	0,601	0,576
7 dias	2,773 ^a	2,785 ^a	2,225	0,950
14 dias	4,608 ^a	4,552 ^a	2,383	0,697
21 dias	6,131 ^a	6,422 ^a	2,603	0,244
GP (kg)				
Parto ao dia 7	0,164 ^a	0,177 ^a	0,351	0,567
7 – 14 d	0,255 ^a	0,240 ^a	0,230	0,478
14 – 21 d	0,222 ^b	0,270 ^a	0,198	0,019
Parto – 21 d	0,213 ^a	0,231 ^a	0,121	0,135
PL (kg)				
Ao parto	19,215 ^a	18,869 ^a	0,050	0,576
7 dias	33,277 ^a	33,421 ^a	0,158	0,950
14 dias	50,693 ^a	49,739 ^a	0,217	0,697
21 dias	67,439 ^a	70,641 ^a	0,237	0,244
GPL (kg / dia)				
Parto ao dia 7	1,962 ^a	2,061 ^a	0,021	0,785
7 – 14 d	2,407 ^a	2,254 ^a	0,020	0,522
14 – 21 d	2,438 ^a	2,953 ^a	0,018	0,024
Parto – 21 d	2,272 ^a	2,465 ^a	0,011	0,137

1225 ^{ab}médias com letras sobrescritas diferentes nas linhas diferem estatisticamente entre si pelo teste de Tukey
 1226 (5%)

1227

1228 Na Tabela 3 estão demonstrados os dados de desempenho dos leitões após o desmame,
 1229 em que é possível observar que houve efeito positivo ($P < 0,05$) da suplementação que
 1230 proporcionou médias superiores no PCL aos 28 e 35 dias, assim como para a variável de GP
 1231 que foi superior durante o período total de 21-35 dias de idade no grupo que recebeu a
 1232 suplementação.

1233 A suplementação também foi capaz de influenciar de forma benéfica ($P < 0,05$) o CR
 1234 durante o período total avaliado após o desmame (21-35 dias), em especial nos primeiros sete
 1235 dias (21-28 dias), no qual leitões do grupo que receberam a suplementação apresentaram
 1236 consumo superior em comparação aos animais que receberam apenas a dieta-controle.
 1237 Resultados semelhantes foram observados quando se avaliou a EA dos leitões observando-se
 1238 que em comparação ao grupo controle o índice de EA dos animais que receberam a
 1239 suplementação de 1% L-Gln e L-Glu foi consideravelmente superior ($P < 0,05$) durante o
 1240 período total de 21-35 dias.

1241

1242 **Tabela 3.** Desempenho produtivo de leitões após o desmame recebendo suplementação de 1% de Gln e
 1243 Glu

	Controle	L-Gln e L-Glu	EPM	P valor
PCL (kg)				
21 dias	6,574 ^a	6,468 ^a	0,180	0,951
28 dias	7,025 ^b	7,467 ^a	0,158	0,046
35 dias	8,489 ^b	9,141 ^a	0,242	0,001
GP (kg/dia)				
21 – 28 d	0,064 ^b	0,143 ^a	0,023	0,001
28 – 35 d	0,209 ^b	0,240 ^a	0,010	0,034
21 – 35 d	0,137 ^b	0,191 ^a	0,012	0,001
CR (kg/dia)				
21 – 28 d	0,091 ^b	0,186 ^a	0,022	0,002
28 – 35 d	0,287 ^a	0,301 ^a	0,031	0,470
21 – 35 d	0,189 ^b	0,243 ^a	0,021	0,030
EA (%)				
21 – 28 d	7,020 ^b	7,720 ^a	0,018	0,003
28 – 35 d	7,311 ^b	7,950 ^a	0,018	0,011
21 – 35 d	7,170 ^b	7,840 ^a	0,016	0,001

1244 ^{ab}médias com letras sobrescritas diferentes nas linhas diferem estatisticamente entre si pelo teste de Tukey
 1245 (5%)
 1246

1247 Na Figura 5 observa-se que a suplementação de 1% de L-Gln e L-Glu não promoveu
 1248 significativa diferença ($P < 0,05$) nas taxas de EUP e EUE. No entanto, em valores numéricos
 1249 leitões que receberam a suplementação de L-Gln e L-Glu foram mais eficientes na utilização
 1250 da proteína e energia da dieta em comparação àqueles que receberam a dieta-controle.

1251

1252 **Figura 5.** Taxa de eficiência de utilização de energia e proteína de leitões recebendo 1 de L-Gln e L-
 1253 Glu após o desmame.



1254

Fonte: autora, 2021

1255

1256

1257 Para suínos, a predominância da GLN no leite da matriz suína sugere que esse AA
 1258 exerce importante papel no desenvolvimento e no crescimento de leitões (ABREU et al., 2010),
 1259 contudo, é importante considerar que a GLN, originalmente, constitui apenas 10% proteína total
 1260 em uma dieta convencional, sendo necessária suplementação para obter o máximo crescimento
 1261 e facilitar a função intestinal normal, particularmente em estados hiper catabólicos (WU, 2014),
 1262 como o período de lactação para as matrizes e de desmame para os leitões.

1263

Os suínos utilizam uma parcela considerável de energia e proteína da dieta somente para
 1264 manutenção do TGI. Essa grande demanda energética e proteica exige que a dieta contenha
 1265 ingredientes que não só promovam a melhoria da saúde do intestino, mas também o aumento
 1266 na performance produtiva. Porém, a literatura demonstra que mesmo após o desmame o TGI
 1267 do leitão ainda se encontra em desenvolvimento e o estresse causado principalmente pela
 1268 mudança no tipo de alimento, pode comprometer a maturação da mucosa e conseqüentemente
 1269 o desenvolvimento do leitão.

1270

Pesquisas apontam que o tempo de suplementação é um fator importante no
 1271 desenvolvimento produtivo desses animais, especialmente, em fases ainda consideradas críticas
 1272 dentro da linha produtiva (ZHONG et al., 2012; ABDULKARIMI et al., 2019). Neste sentido,
 1273 os dados obtidos neste estudo demonstram que a continuidade da suplementação entre fases foi
 1274 eficaz e essencial durante o período de transição entre a lactação e o desmame, levando em

1275 conta que o aumento nos índices de CR, EA e GP particularmente na semana subsequente ao
1276 dia do desmame, são resultados extremamente positivos, considerando os baixos índices de
1277 consumo e ganho de peso que são naturalmente observados neste período.

1278 O interessante resultado observado no índice de CR, especialmente na fase pós-
1279 desmame, pode ter sido uma resposta associada ao aumento da palatabilidade da ração em
1280 função do sabor UMAMI. Este sabor é descrito na literatura como o sabor do glutamato,
1281 aspartato e ribonucleotídeos, como inosina-50-monofosfato (IMP) e guanosina-50-monofosfato
1282 (YAMAGUCHI, 1998; NINOMIYA; FUNAKOSHI, 1989; IKEDA, 2002) e é a resposta
1283 sensorial desencadeada pela ação do L-Glu no momento da alimentação, a qual, pela indução
1284 da secreção salivar, a digestão de amidos e gorduras é iniciada, melhorando a palatabilidade de
1285 certos alimentos da dieta (SASANO et al., 2010) e consequente aumento do consumo.

1286 O início, o fim e a regulação coordenada da ingestão de alimentos e do gasto de energia
1287 para alcançar o equilíbrio energético responde a sinais ambientais externos, como a
1288 disponibilidade e palatabilidade de alimentos, além da composição da dieta, o fotoperíodo, a
1289 temperatura e o estresse, assim como dos sinais fisiológicos internos que vão desde a ação
1290 hormonal à eficiência no armazenamento de energia e os níveis de nutrientes e metabólitos
1291 disponíveis no organismo. O responsável por esta regulação é o eixo hipotalâmico e as
1292 moléculas que sinalizam a quantidade de alimento a ser ingerido podem ser encontradas nos
1293 tecidos periféricos ou no sistema nervoso central. Elas acionarão os circuitos neurais específicos
1294 para que articulem as atividades metabólicas e endócrinas controlando o consumo e a
1295 homeostase energética (BERTHOUD, 2002; RICHARDS et al., 2007).

1296 Acredita-se que, no período de desmame, a influência do estresse atrelado à restrição
1297 alimentar causada pela mudança e o catabolismo muscular em leitões desencadeiam o sistema
1298 de regulação do balanço de energia a longo prazo, que acontece em situações em que há baixo
1299 aporte de nutrientes devido ao baixo consumo durante certo período. Dessa forma, o centro de
1300 alimentação do hipotálamo se tornará ainda mais ativo, induzindo o leitão a consumir mais
1301 ração em função da sensação de fome, de tal maneira que o armazenamento de energia se dá de
1302 forma cumulativa a cada refeição, com o intuito de atingir a homeostase e, em última análise,
1303 promover o retorno compensatório de ganho de peso após o período de estresse causado pelo
1304 desmame (FORBES et al., 1989; KYRIAZAKIS; EMMANS, 1999; MCNEEL et al., 2000),
1305 como foi observado neste estudo.

1306 O manejo nutricional antes, durante e após o desmame do leitão é uma das peças-chave
1307 durante a transição, especialmente no que se diz respeito ao aumento da palatabilidade da ração

1308 fornecida. Em um cenário de grande desafio, como o período de desmame, o desenvolvimento
1309 de estratégias nutricionais que modulem o desempenho produtivo, aumentem a imunidade do
1310 leitão e ainda possuam o poder de elevar a palatabilidade da dieta torna-se extremamente
1311 importante na suinocultura, visto que suínos bem-preparados nutricionalmente antes do
1312 desmame podem consumir três vezes mais alimento nos primeiros dias após a mudança de fase.

1313 O aumento voluntário no CR, por sua vez, reflete diretamente nos demais índices de
1314 produtividade, como no GP e na EA, primordialmente, durante períodos em que o leitão é
1315 exposto a altos níveis de estresse, como demonstrado por Silva et al. (2019), que avaliaram
1316 dentre outros parâmetros, o desempenho produtivo de leitões desmamados aos 25 dias,
1317 submetidos a desafio climático e suplementados com 1% de Gln. Os autores observaram que,
1318 mesmo em um ambiente térmico desafiador, a suplementação promoveu melhora nos índices
1319 de EA dos leitões; todavia, não promoveu mudanças nos índices de GP e desempenho de
1320 carcaça no período total de 35 dias. Estudos recentes, como os de He et al. (2016) e Le Floc'h
1321 et al. (2018) também observaram aumento na EA de leitões em fase inicial por um período
1322 médio de 30 dias. Da mesma forma, Texeira et al. (2014) relataram que a suplementação com
1323 1% de Gln foi capaz de melhorar o desempenho produtivo de leitões durante primeira semana
1324 após o desmame.

1325 As taxas de EUP e EUE estão diretamente conectadas aos índices de desempenho dos
1326 leitões e estão relacionadas, em primeiro lugar, ao nível de qualidade dos nutrientes da dieta
1327 fornecida, demonstrando que uma dieta composta por ingredientes de alto valor biológico será
1328 mais bem digerida e metabolizada pelo organismo do leitão, resultando em melhores índices de
1329 GP e EA, mesmo durante fases de estresse agudo como no desmame.

1330 Outra interessante perspectiva sobre a EUP e EUE foi relatada por Kim e Pluske (2016),
1331 que enfatizam que estado imune e o nível de estresse sofrido por animais de produção, em
1332 especial suínos, são fatores determinantes para a avaliação destes parâmetros. Os autores
1333 discutem que a retenção de proteína no corpo dos suínos é um processo ineficiente e que
1334 especialmente em leitões desmamados a taxa de retenção de nitrogênio em relação ao que foi
1335 ingerido pode variar de 41-68%, indicando que uma porcentagem significativa do que é
1336 fornecido via dieta não é aproveitado de forma eficaz pelo animal.

1337 Por outro lado, Kim et al. (2013) enfatizam que em estado de homeostasia, o organismo do
1338 suíno possui um requerimento específico na quantidade de energia e aminoácidos que são
1339 necessários para manter o estado de sentinela do sistema imune, particularmente no intestino;
1340 entretanto, no momento em que um agente patogênico é identificado, o lúmen intestinal

1341 necessita de um aporte extra de energia para sinalizar sua captura e extermínio, desviando,
1342 assim, o aporte energético que seria utilizado na deposição de proteína na carcaça para o
1343 combate a doenças.

1344 Entretanto, mesmo sem demonstrar resposta estatística significativa, os resultados de
1345 EUP e EUE, quando correlacionados aos resultados observados na expressão de
1346 imunoglobulinas (discutidas no capítulo seguinte) deste estudo, demonstram que a
1347 suplementação foi capaz de modular a pressão metabólica causada pelo desmame no organismo
1348 dos leitões e provavelmente forneceu aporte extra de energia e proteína que também foi
1349 direcionado à produtividade dos leitões, mesmo durante a fase de desafio.

1350 **Análise histológica**

1351 Os resultados referentes as variáveis histomorfométricas de leitões durante a lactação e
1352 após o desmame estão dispostos na Tabela 4. Durante o período de lactação e após o desmame
1353 houve efeito ($P < 0,05$) suplementação de 1% de L-Gln e L-Glu, que proporcionou maiores
1354 valores médios para as variáveis de AV, AB, PVI (%), CC e DV nos três segmentos do intestino
1355 avaliados (duodeno, jejuno e íleo). Já para as variáveis de PC, V:C, LC e LV não foi observado
1356 efeito significativo ($P < 0,05$) da suplementação em nenhuma das fases avaliadas.

1357 Para a AV, leitões do grupo que receberam a suplementação apresentaram significativo
1358 ($P < 0,05$) aumento nos seguimentos de duodeno e jejuno durante o período de lactação (21 dias);
1359 já no período pós-desmame (35 dias), a suplementação promoveu aumento na AV nas porções
1360 do duodeno, jejuno e íleo. Para AB foi constatado efeito ($P < 0,05$) da suplementação tanto na
1361 fase de lactação quanto no período pós-desmame nos segmentos do duodeno e jejuno. Já no
1362 íleo, apenas o período pós-desmame foi influenciado, no qual é possível observar que quando
1363 comparados os grupos, leitões que receberam a dieta contendo 1% de L-Gln e L-Glu apresentam
1364 expressivo aumento na AB em relação ao grupo-controle.

1365 Também foi observado efeito benéfico da suplementação ($P < 0,05$) sobre a PVI no
1366 jejuno durante a lactação e no pós-desmame de leitões que receberam a suplementação
1367 apresentaram maior PVI nos três segmentos intestinais avaliados. A contagem de CC também
1368 foi influenciada significativamente ($P < 0,05$) pela suplementação de 1 % de L-Gln e L-Glu
1369 durante a fase de lactação nas porções do duodeno, jejuno e íleo; já na fase pós-desmame foi
1370 observado efeito apenas no jejuno e íleo, em que nas duas fases avaliadas leitões do grupo
1371 suplementado apresentaram maior contagem de CC em comparação ao grupo-controle. Para a

1372 DV houve efeito da suplementação durante a lactação nas porções do duodeno e jejuno; já no
 1373 período pós-desmame, apenas as porções do jejuno e íleo apresentaram médias superiores no
 1374 grupo de leitões que recebeu a suplementação de 1% de L-Gln e L-Glu.

1375

1376 **Tabela 4.** Altura de vilos (AV), profundidade de cripta (PC), relação vilos cripta (V:C), largura de
 1377 cripta (LC), largura de vilos (LV), área de absorção (AB), porcentagem de vilos íntegros (PVI) e
 1378 contagem de células caliciformes (CC) e densidade de vilos (DV) do duodeno, jejuno e íleo de leitões
 1379 recebendo suplementação de 1% de L-Gln e L-Glu

Item	Lactation			Post-weaning		
	Control	L-Gln e L-Glu	P valor	Control	L-Gln e L-Glu	P valor
Duodenum						
AV (µm)	485,05 ^b	522,60 ^a	0,001	373,34 ^b	405,78 ^a	0,001
PC (µm)	212,37 ^a	219,13 ^a	0,652	296,14 ^a	276,55 ^a	0,652
V:C (µm)	2,28 ^a	2,38 ^a	0,206	1,26 ^a	1,46 ^a	0,856
LC (µm)	62,35 ^a	59,98 ^a	0,732	73,54 ^a	72,69 ^a	0,958
LV (µm)	140,01 ^a	179,05 ^a	0,487	233,84 ^a	243,72 ^a	0,907
AB (µm)	67,90 ^b	93,43 ^a	0,001	87,30 ^b	98,89 ^a	0,001
PVI (%)	54 ^a	56 ^a	0,942	69 ^b	83 ^a	0,001
CC	10,05 ^b	13,89 ^a	0,003	11,61 ^a	12,90 ^a	0,971
DV (µm)	55 ^b	60 ^a	0,001	40 ^a	48 ^a	0,276
Jejunum						
AV (µm)	422,35 ^b	532,63 ^a	0,001	339,03 ^b	435,64 ^a	0,001
PC (µm)	181,59 ^a	195,55 ^a	0,745	283,09 ^a	266,86 ^a	0,195
V:C (µm)	2,32 ^a	2,72 ^a	0,108	1,19 ^a	1,63 ^a	0,232
LC (µm)	61,63 ^a	60,62 ^a	0,841	52,03 ^a	55,93 ^a	0,919
LV (µm)	137,42 ^a	148,91 ^a	0,618	192,25 ^a	184,16 ^a	0,804
AB (µm)	58,03 ^b	79,31 ^a	0,002	65,17 ^b	80,22 ^a	0,001
PVI (%)	67 ^b	82 ^a	0,001	65 ^b	88 ^a	0,001
CC	10,31 ^b	15,03 ^a	0,001	12,46 ^a	15,54 ^a	0,003
DV (µm)	52 ^b	69 ^a	0,002	33 ^b	49 ^a	0,001
Íleo						
AV (µm)	399,35 ^a	402,32 ^a	0,175	412,07 ^b	515,42 ^a	0,001
PC (µm)	118,59 ^a	115,55 ^a	0,935	193,58 ^a	197,67 ^a	0,837
V:C (µm)	3,36 ^a	3,48 ^a	0,912	2,12 ^a	2,60 ^a	0,963
LC (µm)	50,26 ^a	50,84 ^a	0,848	52,03 ^a	55,93 ^a	0,893
LV (µm)	158,12 ^a	158,98 ^a	0,980	192,25 ^a	184,16 ^a	0,984
AB (µm)	63,14 ^a	63,96 ^a	0,532	79,22 ^b	95,95 ^a	0,001
PVI (%)	57 ^a	62 ^a	0,158	73 ^b	83 ^a	0,001
CC	12,00 ^b	14,06 ^a	0,002	12,86 ^b	17,48 ^a	0,001
DV (µm)	53 ^a	59 ^a	0,276	35 ^b	40 ^a	0,002

1380 ^{ab}médias com letras sobresscritas diferentes nas linhas diferem estatisticamente entre si pelo teste de
 1381 Kruskal-Wallis (5%)

1382

1383 No passado, predispunha-se que os AA advindos da dieta eram absorvidos de forma
1384 intacta e imediata pelas células do intestino; contudo, diversos estudos têm demonstrado que
1385 em leitões os AA oriundos da dieta enteral são absorvidos pelo intestino de forma intensiva
1386 logo na primeira passagem por meio do epitélio, em particular a Gln, que possui intensa
1387 utilização arterial pelos enterócitos. Desta maneira, apenas 20% do que foi degradado durante
1388 a passagem é utilizado para síntese proteica (STOLL; BURRIN, 2006). Além disso, Wu (2010)
1389 ressalta que o leite da matriz suína tem a capacidade de suprir apenas 23% do Glu e 42% da
1390 Gln necessária, não apenas para o tecido intestinal, mas também para os demais órgãos, fato
1391 que pode se tornar um grande problema, tendo em vista que leitões em lactação possuem alta
1392 demanda na síntese de novo.

1393 Adicionalmente, a literatura demonstra que o TGI dos leitões ainda é imaturo no
1394 momento do desmame e seu desenvolvimento é essencial para permitir que os animais
1395 expressem todo o seu potencial genético. Assim, um possível efeito anabólico da Gln e Glu nos
1396 órgãos digestivos pode melhorar suas funções, otimizando o processo digestivo e aumentando
1397 absorção dos nutrientes (TEIXEIRA et al., 2014). Dentro desse contexto, a manutenção da
1398 homeostase e a renovação do epitélio intestinal estão diretamente ligadas aos diferentes
1399 processos que acontecem nas vilosidades da mucosa durante seu desenvolvimento. Ademais, o
1400 trato digestório possui uma flora microbiana em equilíbrio que atua como barreira defensiva,
1401 aderindo às paredes intestinais, impedindo a fixação dos patógenos, uma vez que o desequilíbrio
1402 causado pelo estresse e mudanças nos padrões alimentares criam um ambiente favorável à
1403 fixação destes microrganismos que, por sua vez, podem provocar modificações estruturais,
1404 como o encurtamento das vilosidades (CHIQUIERI et al., 2007; TEIXEIRA et al., 2014).

1405 O aumento na AV observado neste estudo parece ter comprovado a hipótese de que a
1406 Gln e Glu são importantes no desenvolvimento de tecidos com rápido turnover como a mucosa
1407 intestinal (KIARIE et al., 2013), por serem a principal fonte de energia para este tecido (WANG
1408 et al., 2015). É importante salientar que em períodos críticos, o encurtamento dos vilos
1409 conjuntamente a alta taxa diária de renovação celular ocasiona uma perda substancial de
1410 proteínas e prejudica a formação de enzimas como a isomaltase, sacarase e lactase.

1411 Este conjunto de fatores pode prejudicar a eficiência da digestão e absorção dos
1412 alimentos e nutrientes fornecidos na dieta, tendo em vista que estas enzimas compõem o suco
1413 entérico e são indispensáveis no processo digestivo (MILLER et al., 1984; FERRARIS, 2000).
1414 Neste contexto, os dados aqui obtidos evidenciam que a suplementação foi capaz de prevenir a
1415 atrofia das vilosidades mesmo em um período nutricional e metabolicamente estressante para

1416 os leitões e estes resultados podem estar associados ao aumento na produção de poliaminas que
1417 agem diretamente sobre a maturação e reestruturação da mucosa do intestino (WANG et al.,
1418 1998). Estudos recentes, como o de Wang et al. (2015), também reportam melhora na altura
1419 das vilosidades do jejuno em leitões abatidos aos 28 dias que receberam 1% de Gln como
1420 suplemento durante 21 dias de lactação. Anteriormente, Abreu et al. (2010) já haviam
1421 encontrado resultados positivos sobre a manutenção da integridade morfológica do intestino
1422 delgado de leitões que receberam 1% de Gln na primeira semana pós-desmame.

1423 O aumento da AB (figura 6) está diretamente correlacionado à melhora nos índices de
1424 EA que, por sua vez, resultou em melhor performance produtiva dos leitões, em especial,
1425 durante a fase pós-desmame. Isto pode ser justificado pelo fato de que o principal substrato
1426 catalizador na mucosa intestinal provém de cerca de dois terços da Gln e Glu contidos na dieta
1427 (WU et al., 1998), o que significa que a suplementação foi capaz de atender à demanda
1428 energética exigida nos processos diários de renovação celular, além de otimizar a eficiência
1429 absorptiva da mucosa.

1430 O aumento na PVI (figura 6) pode estar diretamente conectado ao aumento na
1431 quantidade de CC, que possivelmente promoveu aumento na produção de muco, recobrando as
1432 células intestinais e favorecendo a manutenção da integridade do tecido. Segundo McGuckin et
1433 al. (2011), as CC protegem o epitélio intestinal de bactérias e produtos bacterianos, mas seu
1434 principal produto, o muco, não possui função bactericida; no entanto, possui importante função
1435 de barreira contra patógenos. O aumento na quantidade de CC pode estar associado a maior
1436 produção de mucinas pela ação da Gln, que também é considerada precursora de outras
1437 moléculas biologicamente ativas, incluindo a glutatona, prolina e arginina, importantes
1438 antioxidantes celulares e que compõem as glicoproteínas presentes no muco intestinal (WU et
1439 al., 2007a; 2007b; 2008a).

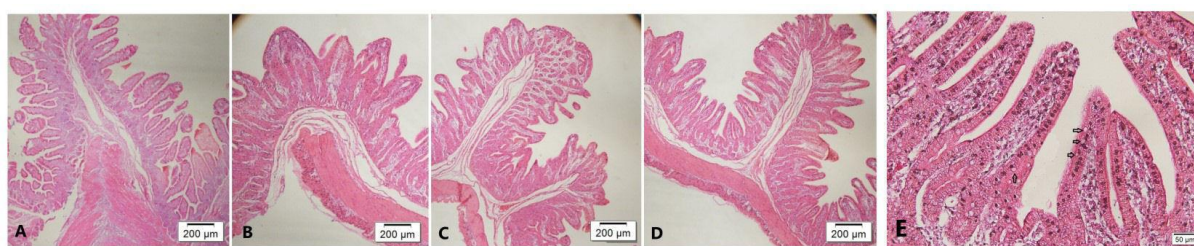
1440 Pesquisas recentes apontam que o muco é muito importante para a ancoragem de
1441 microrganismos comensais, servindo, inclusive, como alimento. Além disso, as CC contam
1442 ainda com a produção de uma terceira camada de uma proteína chamada mucina. As
1443 propriedades funcionais das mucinas são a lubrificação das superfícies epiteliais, formação da
1444 barreira de difusão para nutrientes, proteção contra microrganismos patogênicos e interação
1445 com o sistema imune (MCGUCKIN et al., 2011). Em pesquisa semelhante, Xing et al. (2017)
1446 observaram que a suplementação com Gln propiciou aumento na quantidade de CC no duodeno
1447 de leitões, bem como aumento na atividade do RNAm na expressão de MUC2 (mucina 2).

1448 Os autores explicam que possivelmente os resultados obtidos se devem ao papel
 1449 estimulante da Gln sobre a atividade das células-tronco da cripta, aumentando a proliferação de
 1450 CC e estimulando a produção de mucinas benéficas ao revestimento protetor do epitélio,
 1451 favorecendo, assim, a integridade da mucosa. Somado a isso, o aumento de muco no TGI pode,
 1452 de forma indireta, aumentar as concentrações de IgA, especialmente na porção do jejuno,
 1453 aumentando a eficiência da resposta imune e mitigando danos na mucosa intestinal.

1454 Nota-se que a variável de DV foi acompanhada, em sua maioria, pelo aumento da AV e
 1455 PVI. Durante a fase pós-desmame, este resultado se torna extremamente importante, pois é uma
 1456 forte indicação de que mesmo durante o período desafiador, os leitões conseguiram desenvolver
 1457 uma área de digestão e absorção intestinal mais eficiente e os resultados da ação benéfica da
 1458 suplementação de 1 de L-Gln e L-Glu podem ser notados nos demais parâmetros de
 1459 desempenho como o índice de EA e o GP nos primeiros 15 dias após o desmame. Neste
 1460 contexto, faz-se importante considerar a hipótese anteriormente mencionada sobre o aumento
 1461 na produção de poliaminas que pode ter sido uma resposta à suplementação de ácido glutâmico,
 1462 que, por sua vez, possui ação direta sobre a atividade da enzima ornitina descarboxilase que
 1463 participa da renovação da mucosa do intestino, podendo atuar também na redução da morte
 1464 celular (KANDIL et al., 1995; RIBEIRO JUNIOR et al., 2012).

1465

1466 **Figura 6.** Fotomicrografias das vilosidades e área de absorção do intestino de leitões aos 21 e 35 dias de
 1467 idade suplementados com 1% de L-Gln e L-Glu. A: Duodeno aos 21 dias, dieta-controle; B: Duodeno aos
 1468 21 dias, L-Gln + L-Glu; C: Jejuno aos 35 dias, dieta-controle; D: Jejuno aos 35 dias, L-Gln e L-Glu; E:
 1469 Células califormes do jejuno



1470

1471 Fonte: autora, 2021

1472 Viabilidade econômica

1473 Os resultados referentes à viabilidade econômica da ração estão apresentados na Tabela
 1474 5. Os dados apontam que não houve diferença entre os custos das dietas com e sem a
 1475 suplementação de L-Gln e L-Glu para o preço da ração, Cmei, índice de rentabilidade e IEE.
 1476 No entanto, houve uma diferença entre os valores de margem bruta, em que a dieta contendo a

1477 suplementação de L-Gln e L-Glu apresentou uma média 46.59% maior que a do tratamento
1478 controle no período avaliado.

1479

1480 **Tabela 5.** Viabilidade econômica da dieta no período pós-desmame de leitões

	Controle	L-Gln e L-Glu
Preço da Ração (R\$/kg/tratamento)	1,29	1,50
Cme _i (R\$/kg)	1,77	1,90
Índice de Rentabilidade	1,95	1,52
IEE (%)	72,88	79,94
Margem Bruta (%)	8,8	12,9

1481 Custo médio de alimentação por kg de peso vivo (Cme_i); índice de eficiência econômica (IEE)

1482

1483 Do ponto de vista econômico, as dietas se mostram igualmente viáveis; a maior
1484 porcentagem no valor médio da margem bruta do grupo de leitões que recebeu a suplementação
1485 pode estar relacionada aos maiores índices de desempenho dos leitões ao final do período pré-
1486 inicial, com enfoque principal no CR e EA. O índice de margem bruta é uma parte fundamental
1487 da análise e permite ao produtor obter informações importantes sobre as decisões econômicas que
1488 podem ser tomadas no decorrer da criação, considerando o índice de produtividade dos leitões, o
1489 investimento e o retorno da receita investida em cada período.

1490 Neste contexto, a viabilidade e eficiência da suplementação de L-GLN e L-GLU na dieta
1491 se justifica não apenas por promover melhorias nos parâmetros produtivos, mas especialmente
1492 pela resposta metabólica do organismo dos leitões à suplementação, tendo em vista que animais
1493 bem assistidos nutricionalmente na fase inicial tendem a apresentar menores índices de diarreia e
1494 mortalidade, mitigando os índices de imunodeficiência e promovendo a manutenção da
1495 integridade intestinal otimizando a produtividade até o abate.

1496 **Conclusão**

1497 A suplementação com 1% L-Gln e L-Glu foi efetiva na melhoria do desempenho
1498 produtivo e manutenção da integridade intestinal de leitões durante a lactação e no período pós-
1499 desmame, sendo considerada uma excelente estratégia nutricional na criação de suínos.

1500 O uso de estratégias nutricionais por meio da suplementação de aminoácidos ainda
1501 considerados não essenciais, como a Gln e o Glu, tem demonstrado forte potencial econômico em
1502 razão de sua multifuncionalidade metabólica. Leitões que gozam de boa saúde devido ao suporte

1503 nutricional adequado especialmente em períodos de transição tendem a apresentar maiores índices
1504 de qualidade de carcaça na terminação.

1505

1506 **REFERÊNCIAS**

1507 ABDULKARIMI, R. et al. Effects of dietary glutamine and arginine supplementation on
1508 performance, intestinal morphology and ascites mortality in broiler chickens reared under cold
1509 environment. **Asian-Australas J Anim Sci** 32: p.110-117, 2019.

1510

1511 ABREU, M. L. T et al. Glutamina, nucleotídeos e plasma suíno em rações para leitões
1512 desmamados. **R. Bras. Zootec.**, v.39, n.3, p.520-525, 2010.

1513

1514 BERTHOUD, H. R. Multiple neural systems controlling food intake and body weight.
1515 **Neuroscience and Biobehavioral Reviews** 26 (2002) 393–428. doi.org/10.1016/S0149-
1516 7634(02)00014-3.

1517

1518 BLACHIER, F. et al. Developmental amino acid metabolism in the pig small and large intestine
1519 epithelial cells. In: **Nutritional and physiological functions of amino acids in pigs** (ed. F
1520 Blachier, G Wu and Y Yin), p.59–74. Springer, Vienna, 2013.

1521

1522 BUARQUE, C. A incerteza para seleção de projetos. In: BUARQUE, C. (Ed.) **Avaliação**
1523 **econômica de projetos**. 8.ed. Rio de Janeiro: Editora Campus, 1991. p.179-196.

1524

1525 CHIQUIERI, J. et al. Bioquímica sangüínea e altura das vilosidades intestinais de suínos
1526 alimentados com adição de probiótico, prebiótico e antibiótico. **Revista Brasileira de Saúde e**
1527 **Produção Animal**, v.8, n.2, p.97-104, 2007.

1528

1529 FERRARIS, R. P. Intestinal transport during fasting and malnutrition. **Annual Review of**
1530 **Nutrition**, v.20, p.195-219, 2000.

1531

1532 HE, J. et al. Effects of L-glutamine on growth performance, antioxidant ability, immunity and
1533 expression of genes related to intestinal health in weanling pigs. **Livestock Science**, 189,
1534 p.102–109, 2016.

1535

1536 IKEDA, K. New seasonings. **Chem Senses** 27:847–849, 2002.

1537

1538 JOHNSON, L. R; MCCORMACK, S. A. **Regulation of gastrointestinal mucosal growth in**
1539 **Physiology of the gastrointestinal tract**. Vol. 2 (eds JOHNSON, L. R.), Raven, p.611–641,
1540 1994.

1541

1542 LE FLOC'H, N. et al. The relevance of functional amino acids to support the health of growing
1543 pigs. **Animal Feed Science and Technology**, 2018.

1544

1545 KIARIE, E. et al. The role of added feed enzymes in promoting gut health in swine and poultry.
1546 **Nutrition Research Reviews**, 26, p.71–88, 2013.

1547

- 1548 KIM, J. C. et al. Impact of the systemic response to stressors and subclinical and clinical
1549 infection on intestinal barrier function and growth in pigs. *Manipulating Pig Production XIV*,
1550 62-76. In: PLUSKE, J.R. and PLUSKE, J.M. (editors), **Australasian Pig Science Association**,
1551 Werribee, Australia, 2013.
1552
- 1553 KIM, J. C.; PLUSKE, J. Improving protein utilization efficiency through better understanding
1554 of immune and stress responses in pigs. **Conference: World Nutrition Forum**. Vancouver. v.7,
1555 2016.
1556
- 1557 KIM, M. H.; KIM, H. The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal
1558 Diseases. **Int. J. Mol. Sci.**, 18, p.1051, 2017.
1559
- 1560 MCGUCKIN, M. et al. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nature reviews*. **Microbiology**.
1561 9, p.265-78, 2011.
1562
- 1563 MILLER, B. G. et al. Influence of diet on postweaning malabsorption and diarrhea in the pig.
1564 **Research in veterinary Science**, 36, p.187-193, 1984.
1565
- 1566 NINOMIYA, Y.; FUNAKOSHI, M. Peripheral neural basis for behavioral discrimination
1567 between glutamate and the four basic tastes substances in mice. **Comp Biochem Physiol A**
1568 **Comp Physiol** 92:371–376, 1989.
1569
- 1570 RIBEIRO JUNIOR, V. et al. Metabolismo e suplementação dietética de glutamina em dietas de
1571 aves. **Nutritime Revista Eletrônica**, on-line, Viçosa, v.12, n.5, p.4320-4332, se1out, 2015.
1572 ISSN: 1983-9006.
1573
- 1574 SASANO, T. et al. Application of umami taste stimulation to remedy hypogeusia based on
1575 reflex salivation. **Biol Pharm Bull**, 33:1791–1795, 2010.
1576
- 1577 SILVA, S. Z. et al. Mananoligossacarídeo em dietas para leitões desmamados. **Braz. J. Vet.**
1578 **Res. Anim. Sci.**, São Paulo, v. 49, n. 2, p.102-110, 2012.
1579
- 1580 SILVA, A. L. et al. Supplementation of diets with glutamine and glutamic acid attenuated the
1581 effects of cold stress on intestinal mucosa and performance of weaned piglets. **Animal**
1582 **Production Science**, 59, p.1880–1885, 2019.
1583
- 1584 TEIXEIRA, A. O. et al. Inclusion of glutamine associated with glutamic acid in the diet of
1585 piglets weaned at 21 days of age. **Rev. Bras. Saúde Prod. Anim.**, Salvador, v.15, n.4, p.881-
1586 896, 2014.
1587
- 1588 WANG, J. Y. et al. Synergistic induction of ornithine decarboxylase by asparagine and gut
1589 peptides in intestinal crypt cells. **American Journal of Physiology**, 274(43), C1476-C1484,
1590 1998.
1591
- 1592 WANG, H. et al. Glutamine Enhances Tight Junction Protein Expression and Modulates
1593 Corticotropin-Releasing Factor Signaling in the Jejunum of Weanling Piglets. **Nutr**; 145, p.25–
1594 31, 2015.
1595

- 1596 WU, G.; MORRIS, S. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. **Journal Biochemistry**,
1597 v. 336, p.1-17, 1998.
1598
- 1599 WU, G. Dietary requirements of synthesizable amino acids by animals: a paradigm shift in
1600 protein nutrition. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 5, n. 1, p. 34, 2014.
1601
- 1602 XING, S. et al. Effects of alanyl-glutamine supplementation on the small intestinal mucosa
1603 barrier in weaned piglets. **Asian-Australas J Anim Sci** 30, p.236-245, 2017.
1604
- 1605 YAMAGUCHI, S. Basic properties of umami and its effects on food flavors. **Food Rev Int**
1606 14(2 and 3):139–176, 1998.
1607
- 1608 ZHONG, X. et al. Effects of glutamine supplementation on the immune status in weaning
1609 piglets with intrauterine growth retardation. **Archives of Animal Nutrition** Vol. 66, 5, October,
1610 p.347–356, 2012.
1611
- 1612
- 1613
- 1614
- 1615
- 1616
- 1617
- 1618
- 1619
- 1620
- 1621
- 1622
- 1623
- 1624
- 1625
- 1626
- 1627
- 1628
- 1629
- 1630
- 1631
- 1632
- 1633

1634

1635

1636

1637

1638

1639

1640

1641

1642

1643

1644

1645

1646

1647

1648

1649

CAPITULO II

1650

1651

L-GLN E L-GLU NA DIETA DE LEITÕES MODULA A RESPOSTA IMUNE E A

1652

ATIVIDADE ENZIMÁTICA DE BIOMARCADORES SANGUÍNEOS

1653

1654

1655

1656

1657

1658

1659

1660

1661

1662

1663

1664

RESUMO

1665 As fases iniciais de crescimento dos leitões são consideradas períodos críticos e decisivos para o sucesso
1666 da produção. A utilização de aminoácidos como a glutamina (Gln) e o glutamato (Glu) tem demonstrado
1667 seu papel efetivo sobre a condição produtiva desses animais, por meio da melhoria de seu sistema imune.
1668 Este estudo investigou a ação da suplementação com 1% de L-Glu e L-Glu sobre a atividade enzimática
1669 de biomarcadores séricos em leitões na fase de lactação e pós-desmame. Vinte e oito matrizes suínas e
1670 suas respectivas leitegadas receberam suplementação via dieta sete dias antes do parto, durante todo o
1671 período de lactação (21 dias), e na fase pós-desmame os leitões foram suplementados até o trigésimo
1672 quinto dia de idade. Houve efeito da suplementação sobre a atividade enzimática dos biomarcadores
1673 sanguíneos de função hepática, bem como na expressão de imunoglobulinas no jejuno e sangue dos
1674 leitões. A suplementação com 1% de L-Gln e L-Glu foi benéfica à manutenção e fortalecimento do
1675 estado imune de leitões em fase de lactação e no período pós-desmame.

1676

1677

1678 **Palavras-chave:** Desmame. Glutamina. Imunoglobulinas. Sistema imune.

1679

1680

1681

1682

1683

1684

1685

1686

1687

1688

1689

1690

ABSTRACT

1691 The early stages of growth of piglets are considered critical and decisive periods for the success of
1692 production. Dietary supplementation with glutamine (Gln) and glutamate (Glu) has demonstrated its
1693 effective role in the productive condition of these animals by improving their immune system. This
1694 study investigated the action of 1% L-Gln and L-Glu supplementation on the enzymatic activity of serum
1695 biomarkers in lactating and post-weaning piglets. Twenty-eight swine sows and their respective piglets
1696 received dietary supplementation seven days before calving, throughout the lactation period (21 days)
1697 and in the post-weaning phase the piglets were supplemented until the thirty-fifth day of age. There was
1698 an effect of supplementation on the enzymatic activity of liver function blood biomarkers and also on
1699 immunoglobulin concentrations ($P < 0.05$). The data obtained in this study demonstrate that
1700 supplementation with 1% L-Gln and L-Glu was beneficial for maintaining and strengthening the
1701 immune status of lactating and post-weaning piglets.

1702

1703

1704 **Keywords:** Weaning. Glutamine. Immunoglobulinas. Immune system.

1705

1706

1707

1708

1709

1710

1711

1712

1713

1714

1715

1716

1717

1718

1719

1720 **Introdução**

1721 Sistemas de produção altamente intensivos, como a suinocultura, proporcionam aos
1722 animais o contato com uma grande quantidade de microrganismos potencialmente patogênicos.
1723 Em situações de estresse, os animais podem se tornar mais susceptíveis a infecções causadas
1724 por estes microrganismos (JOHNSON; ESCOBAR; WEBEL 2001; YOUNG, 2017). Ao
1725 nascimento, os leitões apresentam baixo estoque de energia corporal e são imunologicamente
1726 imaturos devido à natureza epiteliocorial da placenta porcina (ROOTWELT et al., 2015), que
1727 impede a comunicação sanguínea entre o feto e a matriz, tornando o leitão totalmente
1728 dependente da imunidade conferida pelo leite na primeira fase de vida.

1729 O desmame é um evento crítico no ciclo de vida do leitão, frequentemente associado a
1730 infecções entéricas graves e levantando sérias preocupações econômicas e de saúde pública
1731 (THORUM et al., 2013; TANG et al., 2015^a) agentes estressores físicos e psíquicos são
1732 responsáveis por alterações nos níveis de hormônios imunomoduladores que podem afetar
1733 drasticamente a resposta sistêmica humoral e suprimir a produtividade do suíno (BRAMBELL,
1734 1958; KIARIE et al., 2011; YANG et al., 2014).

1735 Tradicionalmente, a formulação de dietas para suínos, especialmente quando se refere
1736 ao aumento de proteína, são realizadas com base na suplementação de AA essenciais que não
1737 são sintetizados pelos animais e é comprovado que a nutrição pode regular o tipo de resposta
1738 imunológica mediante inúmeros mecanismos (KLASING, 2007). O enfoque em AA que podem
1739 ser sintetizados pelo organismo animal é importante para o crescimento da suinocultura, tendo
1740 em vista que desempenham funções de grande importância e favorecem o desempenho
1741 produtivo do plantel (LI et al., 2007; WU, 2009; WU, 2010). A Gln é importante não apenas
1742 para o suprimento de energia e/ou como precursor da biossíntese de proteínas, mas também
1743 como sinal para a expressão gênica intestinal, proliferação celular e função imunológica (HAN
1744 et al., 2013; KIM et al., 2013; REN et al., 2013).

1745 Partindo do princípio de que a suplementação com glutamina favorece o fortalecimento
1746 do sistema imune durante o estresse e modula a ação enzimática de biomarcadores moleculares,
1747 objetivamos avaliar os efeitos da suplementação para matrizes e leitegada com 1% L-Gln e L-
1748 Glu sob a atividade enzimática e imunológica de leitões em fase de lactação e creche. Os efeitos
1749 da suplementação das matrizes sobre a leitegada foram avaliados no período total de 42 dias,
1750 abrangendo o período pré-lactação: sete dias antes do parto; lactação: do nascimento aos 21

1751 dias de idade, e na fase pós-desmame os efeitos da suplementação na dieta dos leitões foram
1752 avaliados no período de 21 aos 35 dias de idade dos leitões.

1753 **Material e métodos**

1754 **Animais e delineamento experimental**

1755 Este estudo foi avaliado e aprovado pela Comissão Ética no Uso de Animais da
1756 Universidade Federal Rural de Pernambuco com o número de licença 028/2018.

1757 O experimento foi realizado em granja comercial em Vitória de Santo Antão-PE, 55608-
1758 280, 8° 7' 35" S, 35° 18' 27" W. A região possui clima tropical, do tipo As', e o município está
1759 localizado na divisa entre o Semiárido e a Zona da Mata, com chuvas bem distribuídas ao longo
1760 do ano e precipitação média anual de 1.400 mm e verão quente e seco.

1761 O experimento durou um período total de 43 dias, divididos em duas fases: lactação (do
1762 7º dia antes do parto ao 21º dia de lactação, totalizando 28 dias) e pós-desmame (durante 15
1763 dias após o desmame). Na lactação, 28 matrizes de ordem de parto 3, 4 e 5 com suas respectivas
1764 leitegadas, uniformizadas em 12 leitões por matriz, foram distribuídas em delineamento
1765 inteiramente casualizado com dois tratamentos e 14 repetições.

1766 Os tratamentos experimentais foram distribuídos da seguinte forma: Lactação 1 - grupo
1767 controle: dieta basal para gestação sem suplementação; Lactação 2 - grupo suplementado: dieta
1768 basal com suplementação de 1% de L-Gln e L-Glu. Foram utilizadas dietas comerciais para
1769 atender aos requerimentos nutricionais de matrizes em lactação e leitões na fase de creche
1770 (Tabela 6).

1771

1772

1773

1774

1775

1776

1777

1778

1779

1780

1781 **Tabela 6.** Composição das dietas basais para matrizes na fase de lactação e leitões desmamados

	Lactação	Pós-desmame
Composição dos Ingredientes		
Milho	61,40	34,40
Farelo de Soja	31,00	21,00
Núcleo Lactação ¹	3,00	-
Núcleo Pós-desmame ²	-	40,00
Óleo Vegetal	4,00	4,00
L-Lys HCL	0,32	0,25
DL-Met	0,20	0,12
L-Thr	0,18	0,13
Total	100	100
Níveis Nutricionais		
PB (%)	19,00	22,50
FB (%)	4,6	3,6
EM (Kcal / kg)	3,200	3,400
Ca (%)	0,80	0,85
P (%)	0,52	0,45
Cinza (%)	6,3	5,9

1782 ¹Núcleo Lactação; Ácido Fólico (Mínimo) 1,50 mg/kg; BHT (Mínimo) 250,00 mg/kg; Biotina
1783 (Mínimo) 0,44 mg/kg; Cálcio (Mínimo) 28,00 g/kg; Cálcio (Máximo) 38,00 g/kg; Cobre (Mínimo)
1784 110,00 mg/kg; Colina (Mínimo) 880,00 mg/kg; Extrato Etéreo (Mínimo) 77,00 g/kg; Ferro (Mínimo)
1785 300,00 mg/kg; Fósforo (Mínimo) 13,00 g/kg; Iodo (Mínimo) 2,30 mg/kg; Lisina (Mínimo) 27,60 g/kg;
1786 Manganês (Mínimo) 300,00 mg/kg; Matéria Fibrosa (Máximo) 65,00 g/kg; Matéria mineral (Máximo)
1787 165,00 g/kg; metionina (Mínimo) 7.400,00 mg/kg; Niacina (Mínimo) 88,00 mg/kg; Pantotenato de
1788 Cálcio (Mínimo) 29,00 mg/kg; Proteína Bruta (Mínimo) 305,00 g/kg; Selênio (Mínimo) 0,65 g/kg;
1789 Sódio (Mínimo) 5.400,00 mg/kg; Umidade (Máximo) 130,00 g/kg; Vitamina A (Mínimo) 10.300,00
1790 UI/kg; Vitamina B1 (Mínimo) 3,00 mg/kg; Vitamina B12 (Mínimo) 60,00 mcg/kg; Vitamina B2
1791 (Mínimo) 8,80 mg/kg; Vitamina D3 (Mínimo) 3.000,00 UI/kg; Vitamina E (Mínimo) 30,00 UI/kg;
1792 Vitamina K3 (Mínimo) 7,30 mg/kg; Zinco (Mínimo) 410,00 mg/kg (por kg/produto). ² Núcleo Creche;
1793 Ácido Fólico (Mínimo) 1,25 mg/kg; Bacitracina de Zinco 55,00 mg/kg; BHT (Mínimo) 230,00 mg/kg;
1794 Biotina (Mínimo) 0,38 mg/kg; Cálcio (Mínimo) 23,00 g/kg; Cálcio (Máximo) 32,00 g/kg; Cobre
1795 (Mínimo) 94,00 mg/kg; Colina (Mínimo) 750,00 mg/kg; Extrato Etéreo (Mínimo) 57,00 g/kg; Ferro
1796 (Mínimo) 250,00 mg/kg; Fósforo (Mínimo) 13,00 g/kg; Iodo (Mínimo) 1,88 mg/kg; Lisina (Mínimo)
1797 24,50 g/kg; Manganês (Mínimo) 250,00 mg/kg; Matéria Fibrosa (Máximo) 90,00 g/kg; Matéria Mineral
1798 (Máximo) 165,00 g/kg; Metionina (Mínimo) 7.500,00 mg/kg; Niacina (Mínimo) 88,00 mg/kg;
1799 Pantotenato de Cálcio (Mínimo) 25,00 mg/kg; Proteína Bruta (Mínimo) 290,00 g/kg; Selênio (Mínimo)
1800 0,56 mg/kg; Sódio (Mínimo) 4.500,00 mg/kg; Umidade (Máximo) 130,00 g/kg; Vitamina A (Mínimo)
1801 17.500,00 UI/kg; Vitamina B1 (Mínimo) 2,50 mg/kg; Vitamina B12 (Mínimo) 50,00 mcg/kg; Vitamina
1802 B2 (Mínimo) 7,00 mg/kg; Vitamina D3 (Mínimo) 2.500,00 UI/kg; Vitamina E (Mínimo) 25,00 UI/kg;
1803 Vitamina K3 (Mínimo) 6,25 mg/kg; Zinco (Mínimo) 360,00 mg/kg (por kg/produto); **Suplementação:**
1804 **1% de L-Gln e L-Glu**
1805

1806 Durante a lactação, a suplementação de 1% de Aminogut® (o Aminogut é um
1807 suplemento dietético contendo L-glutamina e L-glutamato – mínimo 95%) na dieta das matrizes
1808 iniciou-se sete dias antes do parto e prosseguiu até o dia do desmame. Para a fase pós-desmame,
1809 aos 21 dias de idade, 288 leitões foram desmamados e distribuídos em um delineamento em

1810 blocos casualizados com dois tratamentos. Nesta fase, as diferentes ordens de parto foram
1811 utilizadas como critério para distribuição nos blocos. Deste modo, os tratamentos experimentais
1812 foram distribuídos da seguinte forma:

1813 Pós-desmame 1: grupo controle – 144 leitões da lactação, um recebendo dieta basal inicial
1814 sem suplementação; Pós-desmame 2: grupo suplementado – 144 leitões da lactação, dois
1815 recebendo dieta basal com suplementação de 1% de Aminogut.

1816 Matrizes e leitegadas foram alojadas em gaiolas de gestação durante todo o período de
1817 lactação; as matrizes tiveram livre acesso à ração e água, e os leitões amamentados em livre
1818 demanda. Ao desmame, os leitões foram alojados em baias coletivas do tipo suspensas com
1819 piso de plástico e tiveram livre acesso à ração e água.

1820 **Coleta de amostras e processamento**

1821 Aos 21 dias de lactação e no 15º dia pós-desmame, um leitão por repetição dentro de
1822 cada tratamento foi selecionado ao acaso com base no peso médio da leitegada. Os leitões foram
1823 contidos manualmente e, em seguida, foram coletados 6 mL de sangue mediante punção da veia
1824 jugular em tubos sem e com ativador de coágulo. As amostras foram, então, imediatamente
1825 congeladas e conduzidas ao laboratório para processamento e obtenção do soro e plasma,
1826 analisados posteriormente. No laboratório, as amostras foram centrifugadas a 3000 rpm por 15
1827 minutos. Em seguida, coletou-se 2 mL de plasma para a análise de glutamina e glutamato. Para
1828 as análises bioquímicas foi coletado também 2 mL de soro. Todas as amostras foram
1829 acondicionadas em eppendorfs, identificados por animal e tratamento, e congeladas a -80°C até
1830 o dia da análise.

1831 Os animais foram abatidos de acordo com as normas do Conselho Nacional de Controle
1832 de Experimentação Animal – CONSEA (2007). Os leitões foram sedados por inalação de
1833 dióxido de carbono durante três minutos e depois abatidos por exsanguinação pela veia jugular.
1834 Posteriormente, foram colocados em posição supina e, após, realizada uma incisão na parede
1835 abdominal, exteriorizado todo o TGI, e coletados três segmentos do jejuno com cerca de 5cm
1836 de comprimento. As amostras foram cuidadosamente lavadas em solução salina estéril para a
1837 limpeza do conteúdo e, então, cada porção amostral foi cuidadosamente raspada com o auxílio
1838 de uma lâmina estéril para obtenção de 3 mg do conteúdo da mucosa. Após a coleta, as amostras
1839 foram imediatamente congeladas e seguiram para o processamento laboratorial, em que foram

1840 suspensas em 1 ml de água deionizada, homogeneizadas a temperatura de 4°C e centrifugadas
1841 a 14.000 rpm x 30 min para obtenção do sobrenadante, posteriormente analisado.

1842 **Biomarcadores sanguíneos, imunoglobulinas, Gln e Glu**

1843 Os níveis das concentrações de ureia, creatinina (CREAT), proteínas totais (PT),
1844 albumina (ALB), fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transferase (GGT), aspartato
1845 aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) foram obtidos por meio do soro
1846 sanguíneo dos leitões mediante de um analisador semiautomático Doles D-250, utilizando kits
1847 comerciais e seguindo as recomendações descritas pelo fabricante. Os valores de globulina
1848 (GLOB) foram obtidos por intermédio da diferença matemática entre proteína total e albumina
1849 ($PT - ALB = GLOB$), e a relação albumina/globulina (A/G), obtida pela divisão simples entre
1850 os valores totais dos respectivos parâmetros mensurados.

1851 A determinação das concentrações de imunoglobulinas M e G (IgM e IgG) foram
1852 realizadas no soro sanguíneo de acordo com metodologia descrita nos kits comerciais, por meio
1853 de um analisador automático Labmax 400, Labtest, SP. A avaliação das concentrações de IgA
1854 foram realizadas no conteúdo da mucosa do jejuno no mesmo aparelho citado anteriormente,
1855 segundo as diretrizes descritas nos kits comerciais. Para a avaliação das concentrações
1856 sanguíneas de Gln e Glu seguiu-se a metodologia descrita por Manso et al. (2012).

1857 **Análise estatística**

1858 Os dados foram submetidos à análise de variância, utilizando o procedimento PROC
1859 MIXED do "software" estatístico "Statistical Analysis System" (SAS, 1985), com medidas
1860 repetidas no tempo. A unidade experimental durante as fases de lactação e pós-desmame foram
1861 a matriz e a leitegada, respectivamente; os tratamentos foram eleitos como efeito fixo e a ordem
1862 de parto como efeito aleatório nos dois experimentos. Os dados que apresentaram distribuição
1863 não normal foram submetidos ao teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e as diferenças
1864 significativas foram aceitas quando $P < 0.05$.

1865 **Resultados e Discussão**1866 **Imunoglobulinas**

1867 O efeito significativo ($P < 0,05$) da suplementação de L-Gln e L-Glu foi observado na
 1868 expressão de IgA, no intestino dos leitões, tanto durante a lactação quanto após o desmame, em
 1869 que observou-se que leitões que receberam a suplementação de L-Gln e L-Glu apresentaram
 1870 médias superiores em comparação ao grupo-controle. Em relação à expressão de IgM foi
 1871 observada influência significativa ($P < 0,05$) da suplementação apenas no período pós-desmame,
 1872 podendo-se observar valores superiores no grupo de leitões que recebeu a suplementação de L-
 1873 Gln e L-Glu. Já para os valores de IgG não foi encontrada diferença estatística ($P < 0,05$) entre
 1874 os tratamentos em nenhuma das fases de estudo. Os referidos dados podem ser consultados na
 1875 Tabela 7.

1876

1877 **Tabela 7.** Expressão de imunoglobulinas de leitões recebendo 1% de L-Gln e L-Glu

	Item		
Lactação	IgA (mg/dL)	IgM (mg/dL)	IgG (mg/dL)
Controle	75,40 ^b	269,57 ^a	14,84 ^a
L-Gln e L-Glu	112,86 ^a	239,11 ^a	13,78 ^a
<i>p-valor</i>	0,0001	0,1300	0,2459
EPM	0,12	0,05	0,08
Pós-desmame			
Controle	61,07 ^b	157,91 ^b	29,54 ^a
L-Gln e L-Glu	88,15 ^a	332,03 ^a	29,78 ^a
<i>p-valor</i>	0,0001	0,0001	0,9506
EPM	0,05	0,07	0,04

1878 ^{a,b}Médias com letras diferentes na linha apresentam diferença significativamente os tratamentos.

1879

1880 Nos dois primeiros estágios do crescimento dos leitões, o desenvolvimento inadequado
 1881 da função imune intestinal é um fator que afeta todo o ciclo de produção. Além disso, a pressão
 1882 de separação durante o desmame também enfraquece a função intestinal e estimula o processo
 1883 inflamatório (XUN et al., 2018). Sendo o membro mais importante dentre as imunoglobulinas,
 1884 a IgA é secretada pelas células B linfáticas e desempenha um papel imune vital na prevenção
 1885 da colonização de patógenos no epitélio intestinal pela regulação da resposta inflamatória
 1886 (BELLUSSI et al., 2013).

1887 Os resultados observados na expressão da IgA se devem à eficiência da resposta imune
1888 relatada por Jones e Heyland (2008), que enfatizam que essa resposta pode ser modulada por
1889 meio da dieta com a suplementação de nutrientes capazes de otimizar a atividade do sistema
1890 imune. Neste contexto e a partir dos dados aqui obtidos, compreende-se que possivelmente a
1891 Gln foi capaz de reduzir ações inflamatórias no intestino mediante a estimulação das células B
1892 linfáticas que, por sua vez, impulsionam a expressão de IgA no trato intestinal (COËFFIER et
1893 al., 2003). Resultados semelhantes foram obtidos por Dinghong et al. (2018), que também
1894 detectaram aumento nas concentrações de IgA em leitões suplementados com Gln durante a
1895 lactação e desmamados aos 28 dias de idade.

1896 A fase pós-desmame também representa um grande desafio para o sistema imune dos
1897 leitões que pode ser comprometido pela exposição a múltiplos fatores estressantes. O impacto
1898 desses fatores pode causar redução nas taxas de consumo e alterações no desenvolvimento da
1899 população bacteriana intestinal, aumentando a vulnerabilidade do trato à colonização de
1900 bactérias patogênicas (WEEDMAN et al., 2011). Os resultados referentes à expressão de IgM
1901 podem estar relacionados à pressão causada pela transição entre fases em função da alteração
1902 no tipo de alimento e ambiente.

1903 A IgM é o primeiro isoto a ser expresso durante o desenvolvimento imune e faz parte
1904 da classe de anticorpos que são produzidos em fases agudas de estresse ou de doenças que
1905 desencadeiam a resposta humoral (GRÖNWALL; VAS; SILVERMAN, 2012). Estudos
1906 apontam que a Gln é o combustível primário utilizado via intraepitelial linfocitária e é
1907 fundamental na sinalização da resposta mitogênica do sistema imune (KEW et al., 1999; XING
1908 et al., 2017). Isso nos leva a crer que possivelmente a suplementação de 1% de L-Gln e L-Glu
1909 na dieta favoreceu a dinâmica reativa das células formadoras de anticorpos, potencializando sua
1910 função proliferativa e consequente ativação dos linfócitos, elevando a concentração de IgM
1911 (NEWSHOLE et al., 1999) em resposta ao estresse causado pelo desmame.

1912 Resultados positivos também foram relatados por He et al. (2016), que observaram
1913 aumento na expressão de imunoglobulinas em leitões que receberam Gln via dieta nos estágios
1914 iniciais de crescimento. No período pós-desmame, além do manejo de rotina, o
1915 desenvolvimento da imunidade adquirida se deve, em grande parte, à dieta; os níveis inalterados
1916 de IgG podem ser uma resposta interessante a ser considerada. Segundo Tzard (2009), uma
1917 característica importante e particular da resposta adaptativa nos suínos é que ela deixa memória,
1918 ou seja, a partir do contato com patógenos no passado, o organismo adquire a capacidade de
1919 combatê-los no futuro. Quando o leitão entra em contato com o antígeno pela primeira vez, a

1920 memória dos anticorpos produzidos pela mãe/matriz e transmitida pelo colostro ao leitão é
1921 ativada, e pode perdurar durante toda a vida, melhorando a resposta imune do neonato e, em
1922 alguns casos, suprimindo a ação de determinados agentes infecciosos.

1923 **Biomarcadores sanguíneos**

1924 Todos os dados referentes à atividade dos biomarcadores sanguíneos estão dispostos na
1925 Tabela 8.

1926 Não foi observado efeito significativo ($P<0,05$) da suplementação com 1% de L-Gln e
1927 L-Glu sobre os níveis de ureia e CREA, assim como para os parâmetros de PT, ALB, GLOB e
1928 A/G durante a lactação e após o desmame. Entretanto, apesar de não significativos, observa-se
1929 que durante a lactação os valores numéricos dos níveis de PT são maiores no grupo de leitões
1930 que recebeu a suplementação.

1931 Não houve efeito significativo ($P<0,05$) da suplementação de 1% de L-Gln e L-Glu nos
1932 níveis de ALT durante a lactação, porém, na fase de creche, a ALT apresentou menor atividade
1933 enzimática ($P<0,05$) no grupo de leitões que recebeu a suplementação de L-Gln e L-Glu. Já
1934 para os níveis de AST não foram observadas diferenças ($P<0,05$) nas fases avaliadas.

1935 Para GGT houve efeito ($P<0,05$) da suplementação com 1% de L-Gln e L-Glu nas duas fases
1936 avaliadas. O grupo de leitões que recebeu a suplementação apresentou maiores concentrações
1937 de GGT em relação aos animais do tratamento-controle. Os níveis de FA também apresentaram
1938 diferença significativa nas duas fases avaliadas ($P<0,05$) durante a lactação animais que
1939 receberam a suplementação apresentaram maiores concentrações de FA em comparação ao
1940 grupo-controle; no entanto, na fase de creche o resultado inverso foi observado.

1941

1942

1943

1944

1945

1946

1947

1948

1949

1950

1951 **Tabela 8.** Biomarcadores sanguíneos de leitões de leitões recebendo 1% de L-Gln e L-Glu.
 1952 CREA (creatinina); PT (proteína total); ALB (albumina); GLOB (globulina); A/G (relação
 1953 albumina/globulina); GGT (gamaglutamiltransferase), FA (fosfatase alcalina), AST (aspartato
 1954 aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase)

	Item			
	Controle	L-Gln e L-Glu	<i>P</i> valor	EPM
Lactação				
Ureia (g/dL)	27,104 ^a	24,981 ^a	0.4907	0,19
CREA (g/dL)	0,3914 ^a	0,4244 ^a	0.1753	0,07
PT (g/dL)	8,92 ^a	11,24 ^a	0.0462	0,58
ALB (g/dL)	3,61 ^a	4,13 ^a	0.1169	0,20
GLOB (g/dL)	5,30 ^a	7,10 ^a	0.3730	0,07
A/G (g/dL)	0,65 ^a	0,77 ^a	0.5228	0,40
GGT (UI/L)	36,04 ^b	50,24 ^a	0.0003	0,41
FA (UI/L)	862,5 ^b	1288,4 ^a	0.0010	0,26
AST (UI/L)	52,42 ^a	54,27 ^a	0.1124	0,09
ALT (UI/L)	28,34 ^a	32,08 ^a	0.2863	0,04
Pós-desmame				
Ureia (g/dL)	21,749 ^a	24,200 ^a	0.2463	0,05
CREA (g/dL)	0,3705 ^a	0,3769 ^a	0.8097	0,02
PT (g/dL)	8,40 ^a	7,92 ^a	0.4322	0,36
ALB (g/dL)	3,06 ^a	2,33 ^a	0.9002	0,27
GLOB (g/dL)	5,34 ^a	5,58 ^a	0.3354	0,41
A/G (g/dL)	0,70 ^a	0,43 ^a	0.6407	0,13
GGT (UI/L)	48,44 ^b	56,54 ^a	0.0071	0,24
FA (UI/L)	947,99 ^a	807,66 ^b	0.0001	0,48
AST (UI/L)	52,22 ^a	56,61 ^a	0.3203	0,03
ALT (UI/L)	43,11 ^a	28,33 ^b	0.0016	0,32

1955 ^{a,b}Médias com letras diferentes na coluna representam diferença significativa entre os tratamentos
 1956 pelo teste de Tukey (5%);

1957
 1958 A concentração sérica de PT está ligada à capacidade de síntese proteica realizada pelo
 1959 fígado (ZOU et al., 2006). Os dados obtidos neste estudo são semelhantes aos encontrados por
 1960 Xiao et al. (2015), que destacam que a elevação nos níveis de PT pode estar associada à
 1961 capacidade moduladora da Gln na síntese de proteínas. O aumento nas concentrações de
 1962 imunoglobulinas promovido pela suplementação durante a lactação também pode ter sido um
 1963 fator contribuinte para a diferença numérica observada nesse parâmetro, já que as globulinas
 1964 representam cerca de 50% da fração proteica do soro (BUSH, 1991; CUNNINGHAM, 1997;
 1965 NELSON; COX, 2008). Atrelado a isso, a literatura ressalta que a concentração de ureia no
 1966 soro é um parâmetro indicador da utilização de AA e excreção de nitrogênio, e o aumento em
 1967 suas concentrações sugere que há uma deficiência na utilização da proteína da dieta (JIN et al.,
 1968 2010; WAGUESPACK et al., 2011).

1969 As GLOB e ALB são sintetizadas pelo fígado e detêm importantes funções na
 1970 manutenção do equilíbrio ácido básico e no transporte de hormônios, respectivamente

1971 (FELDMAN et al., 2000; COLES, 1986). Neste estudo, os valores encontrados estão dentro das
1972 referências citadas por Kaneko, Harvey e Bruss (2008), entretanto, ainda que não apresentem
1973 diferenças significativas, a elevação nas concentrações de GLOB e ALB sugerem que houve
1974 influência da suplementação no processo de absorção proteica e síntese de AA, já que esses
1975 valores também estão correlacionados aos índices de PT.

1976 Animais neonatais de várias espécies desenvolvem níveis elevados na atividade sérica
1977 de GGT após a ingestão de colostro (PARISH et al., 1997), e de acordo com Garcion et al.,
1978 (1999), os níveis de atividade da GGT também estão diretamente relacionados a fatores de
1979 crescimento e atividade hormonal. Por ser uma enzima ligada à membrana que catalisa a
1980 transferência de grupos γ -glutamil dos γ -glutamilpeptídeos, como glutatona a outros AA ou
1981 peptídeos, a GGT é um valioso parâmetro sérico que usualmente se eleva nas desordens do
1982 sistema hepatobiliar (KANEKO, 1989; FELDMAN et al., 2000). Entretanto, os níveis
1983 observados neste estudo se encontram dentro da normalidade de 10 a 60 UI/L, citada por
1984 Kaneko (1989).

1985 O comportamento dos dados para GGT pode estar associado à síntese e ao transporte de
1986 AA na membrana plasmática (CENTER, 2007). De acordo com Kaneko (1989), ao nascimento
1987 da prole, determinadas espécies, como os ovinos, bovinos e coelhos, apresentam alta atividade
1988 de GGT no colostro das fêmeas, que é rapidamente absorvido pelo trato intestinal dos neonatos
1989 e transferido ao plasma. Outra hipótese levantada por Perino et al. (1993) sugere que em animais
1990 pré e pós-lactentes aumentos nos níveis séricos de GGT podem estar correlacionados ao
1991 aumento das imunoglobulinas no sangue, comprovando que houve adequada transferência de
1992 imunidade passiva da matriz para o leitão.

1993 Os valores médios nos índices de FA observados neste estudo durante a lactação estão
1994 acima dos que foram descritos por Friendship e Henry (1996), que se encontram na faixa de
1995 142 a 891 U/L. Diversos fatores podem gerar flutuações nos níveis de FA, entre eles o
1996 crescimento dos leitões durante a primeira fase de vida, que se caracteriza por rápido ganho de
1997 peso e consequente desenvolvimento ósseo. O comportamento dos dados observados neste
1998 estudo reforçam os relatos da literatura que evidenciam que animais jovens apresentam elevada
1999 atividade osteoblástica durante a primeira fase de desenvolvimento, que decresce naturalmente
2000 nas fases subsequentes (WILLARD; TVEDTEN; TURNWALD, 1993).

2001 Durante o crescimento, os osteoblastos secretam FA em quantidades elevadas ao passo
2002 que estão construindo a matriz óssea do leitão; visto isso, acredita-se que a FA induz o aumento
2003 de fosfato inorgânico e/ou ativa de forma vigorosa as fibras de colágeno, fazendo com que haja

2004 maior deposição de sais de Ca nos ossos (MEYER, 1995). Resultados semelhantes foram
2005 observados por Zou et al. (2006) que também relataram aumento nos níveis de FA em leitões
2006 suplementados com Gln e desmamados aos 21 dias, o aumento também foi seguido por um
2007 decréscimo na fase pós-desmame.

2008 Como a FA é secretada pelas células da mucosa que revestem o sistema biliar suas
2009 concentrações também podem ser utilizadas como indicador de dano hepático (CHAYTOR et
2010 al., 2010). No entanto, a variação desses níveis é consideravelmente sensível e estreita
2011 (KANEKO et al., 2008); por este motivo, diversos estudos indicam que a avaliação de outras
2012 enzimas indicadoras de dano hepático seja realizada em conjunto (SCHEFFER; GONZÁLEZ,
2013 2006; DUCAN et al., 1994). Neste sentido, Meyer e Harvey (2004) reiteram que, por ser uma
2014 enzima intrínseca do fígado, a ALT é considerada um indicador de dano hepático e participa do
2015 metabolismo de AA; desse modo, o aumento nos valores de ALT reflete o vazamento de
2016 hepatócitos lesados (NYBLOM et al., 2004).

2017 Diversos estudos apontam a Gln como o aminoácido capaz de favorecer a regeneração
2018 de inúmeros tecidos orgânicos, dentre os quais encontra-se o tecido hepático (BIONDO-
2019 SIMÕES et al. 2007). Ratificando os achados de nossa pesquisa, Wu et al. (2013) também
2020 encontraram menores níveis de ALT em leitões sob desafio que receberam a suplementação
2021 com Gln. Estes resultados ressaltam a capacidade da Gln em atuar como agente regenerador de
2022 possíveis danos hepáticos decorrentes do estresse.

2023 Nesta pesquisa, mesmo não havendo flutuações nos níveis de AST, faz-se importante
2024 discutir que, em suínos, além de ser considerada um indicador na capacidade de suportar o
2025 estresse, flutuações nos níveis de AST também podem estar relacionados a lesões no músculo
2026 cardíaco e esquelético, além de patologias de localização no sistema nervoso central. A AST
2027 circulante no soro provém do citosol dos hepatócitos, e por ser de origem mitocondrial, só há
2028 elevação significativa dos níveis quando há necrose celular maciça (KANEKO, 1989;
2029 WILLARD; TVEDTEN; TURNWALD, 1993; KEW, 2000; MEYER; HARVEY, 2004),
2030 resultados semelhantes aos observados neste estudo foram obtidos por Xiau et al. (2015), que
2031 também não observaram aumento na atividade enzimática de AST em leitões desmamados que
2032 receberam Gln via dieta. Estes resultados sugerem que, possivelmente, a manutenção da saúde
2033 hepática foi beneficiada pela suplementação.

2034 **Concentrações de glutamina e glutamato no sangue**

2035 As médias das concentrações de Gln e Glu no sangue dos leitões encontram-se na Figura
2036 7. Não houve efeito significativo ($P<0,05$) da suplementação com 1% de L-Gln e L-Glu sobre
2037 as concentrações de Gln, Glu e Gln+Glu no sangue dos leitões como demonstrado na figura em
2038 questão. Entretanto, em valores numéricos foram observados maiores níveis de Gln e Glu no
2039 grupo de leitões que recebeu a suplementação durante a lactação. No período pós-desmame, as
2040 concentrações de Glu e Gln+Glu foram numericamente maiores quando os leitões receberam a
2041 suplementação na dieta.

2042 Em todo o corpo, a concentração e a disponibilidade da Gln dependem do equilíbrio
2043 entre sua síntese e/ou liberação e absorção pelos órgãos. Determinados tecidos, como por
2044 exemplo, a mucosa intestinal possuem ávida atividade de GLS (glutaminase) (TAN et al., 2017;
2045 HOLECEK, 2018). A literatura aponta que diversos fatores podem alterar a atividade
2046 enzimática de síntese e degradação da Gln e, por consequência, suas concentrações no sangue.
2047 Dentre os inúmeros fatores que podem reduzir essas concentrações, o estado prolongado de
2048 catabolismo muscular é um importante agente estressor a ser considerado (CRUZAT et al.,
2049 2014), especialmente para leitões em fase de desmame.

2050 O papel condicionalmente essencial atribuído a Gln se deve principalmente à resposta
2051 metabólica, que é desencadeada pelo estresse, promovendo, simultaneamente, aumentos na
2052 expressão da GLS e inibição da ação GS. Em contrapartida, mesmo havendo flutuações nas
2053 concentrações de Gln no sangue, a literatura sugere que as células do sistema imune são pouco
2054 influenciadas negativamente na sua capacidade proliferativa e suas funções gerais de proteção
2055 continuam ativas (CRUZAT; NEWSHOLME, 2017; LEITE et al., 2016).

2056 É importante considerar que, assim como a glicemia, a glutamina plasmática e o fluxo
2057 metabólico entre tecidos são mantidos em níveis constantes, mesmo durante o alto catabolismo
2058 de órgãos-chave, como o intestino, o fígado e os músculos esqueléticos. Não
2059 surpreendentemente, as condições e a gravidade da hipoglutaminemia variam
2060 significativamente entre estudos humanos e animais (CRUZAT et al., 2018).

2061

2062

2063

2064

2065

Figura 7. Concentração de Gln, Glu e Gln + Glu no sangue de leitões em lactação e após o desmame.

2066

2067

2068

2069

2070

2071

2072

2073

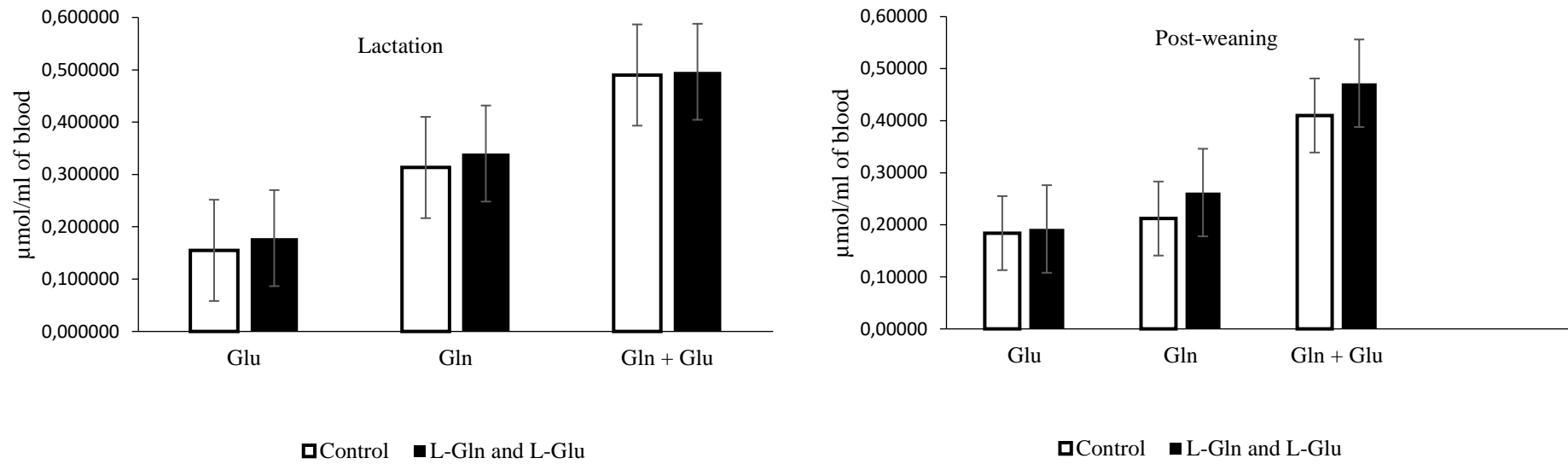
2074

2075

2076

2077

2078



Resultados expressos em média e desvio padrão \pm . Gln (glutamina); Glu (glutamato)

2079 Conclusão

2080 A suplementação de 1% L-Gln e L-Glu na dieta de leitões durante a lactação, e em especial
2081 no período pós-desmame, foi capaz de promover aumento na expressão de imunoglobulinas A
2082 e G e sua influência sob a atividade dos biomarcadores indica que houve benefícios à
2083 manutenção da integridade hepática e renal mesmo em um período de desafio para os leitões.

2084

2085

2086

2087

2088

2089

2090

2091

2092

2093

2094

2095

2096

2097

2098

2099

2100

2101

2102

2103

2104

2105

2106

2107

REFERÊNCIAS

- 2108 BATE, L. A. et al. Development of the small intestine of piglets in response to prenatal
2109 elevation of glucocorticoids. **Histol. Histopathol.**, v.6, p.207-216, 1991.
- 2110
- 2111 BELLUSSI, L.; CAMBI, J.; PASSALI, D. Functional maturation of nasal mucosa: role of
2112 secretory immunoglobulin A (SIgA). **Multidisciplinary Respiratory Medicine**, v. 8, n. 46, p.
2113 1-3, 2013.
- 2114
- 2115 BIONDO-SIMÕES, M. D. L. P. et al. Influência da glutamina na regeneração hepática. **Rev**
2116 **Med**, São Paulo, v. 86, n. 4, p. 219-23, 2007.
- 2117
- 2118 BRAMBELL, F. W. R. The passive immunity of the young mammal. **Biological Reviews**, v.33,
2119 n.4, p.488-531, Nov. 1958.
- 2120
- 2121 BURTON, K. A.; SMITH, M. W. Endocytosis and immune globulin transport across the small
2122 intestine of the new-born pig. **J. Physiol.**, v.270, p.473-488, 1977.
- 2123
- 2124 BUSH, B. M. **Interpretation of laboratory results for small animal clinicians**. Oxford:
2125 Blackwell Scientific Publications, 1991, 485p.
- 2126
- 2127 CENTER, S. A. Interpretation of liver enzymes. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**
2128 37, pp. 297 – 333, 2007.
- 2129
- 2130 CHAYTOR, A. C. et al. Effects of chronic exposure of diets with reduced concentrations of
2131 aflatoxin and deoxynivalenol on growth and immune status of pigs. **J Anim Sci**, v. 89, pp. 124-
2132 135, 2010.
- 2133
- 2134 COËFFIER, M. et al. Modulating effect of glutamine on IL-1beta-induced cytokine production
2135 by human gut. **Clin Nutr** 22 (4): 407-13, 2003.
- 2136
- 2137 COLES, E. H. **Veterinary Clinical Pathology**. 4th Edition, W.B. Saunders Company,
2138 Philadelphia, pp. 17-19, 1986.
- 2139
- 2140 COONEY, G. et al. Activities of some key enzymes of carbohydrate, ketone-body, adenosine
2141 and glutamine-metabolism in liver, and brown and white adipose tissues of the rat. *Biochem.*
2142 *Biophys. Res. Commun*, 138, pp. 687–692, 1986.
- 2143
- 2144 CRUZAT, V. F. et al. Oral free and dipeptide forms of glutamine supplementation attenuate
2145 oxidative stress and inflammation induced by endotoxemia. **Nutrition**, 30, pp. 602–611, 2014.
- 2146
- 2147 CRUZAT, V. F.; NEWSHOLME, P. An introduction to glutamine metabolism. In *Glutamine*;
2148 CRC Press: Boca Raton, FL, USA; pp. 1–18, 2017.
- 2149
- 2150 CUNNINGHAM, J. G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-
2151 Koogan, p.4-12,112-113, 176, 248-249. 1997, 710 p.
- 2152

- 2153 DUNCAN, J. R. et al. **Veterinary laboratory medicine**. 3 ed. Iowa: Iowa State University, p.
2154 130-151. 1994, 300p.
2155
- 2156 FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G.; JAIN, N. C. **Schalm's Veterinary Hematology**. Lippincott
2157 Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
2158
- 2159 GARCION, E. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of γ -glutamyl
2160 transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes. **Journal of Neurochemistry**, v.
2161 73, p. 859-866, 1999.
2162
- 2163 GRÖWALL, C.; VAS, J.; SILVERMAN, G. J. Protective roles of natural IgM antibodies.
2164 **Frontiers in immunology**, v. 3, n. 66, 2012.
2165
- 2166 HAN, T. et al. Effect of glutamine on apoptosis of intestinal epithelial cells of severe acute
2167 pancreatitis rats receiving nutritional support in different ways. **Int J Clin Exp Pathol**
2168 6(3):503–509, 2013.
2169
- 2170 HOLECEK, M. Branched-chain amino acids in health and disease: Metabolism, alterations in
2171 blood plasma, and as supplements. **Nutr. Metab**, 15, 33, 2018.
2172
- 2173 HSU, C. B. et al. Effects of supplemental glutamine on growth performance, plasma parameters
2174 and LPS-induced immune response of weaned barrows after castration. **Asian-Aust. J. Anim.**
2175 **Sci.** 25:674-681, 2012.
2176
- 2177 JIN, Y. H. et al. Effect of dietary lysine restriction and energy density on performance, nutrient
2178 digestibility and meat quality in finishing pigs. **Asian Australas J Anim Sci** 23, 1213–1220,
2179 2010.
2180
- 2181 JOHNSON, R.W.; ESCOBAR, J.; WEBEL, D. M. Nutrition and Immunology of Swine. In:
2182 LEWIS, A. J.; SOUTHERN L. L. (Eds) **Swine Nutrition**. 2.ed. Nebraska: CRC Press, pp.545-
2183 562, 2001.
2184
- 2185 JONES, N. E.; HEYLAND, D. K. Pharmaconutrition: a new emerging paradigm. **Curr Opin**
2186 **Gastroenterol.** 24(2):215-22, 2008.
2187
- 2188 KANEKO, J.; HARVEY, W. J.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**,
2189 2008. 10.1016/B978-0-12-370491-7.X0001-3.
2190
- 2191 KANEKO, J. J. **Clinical biochemistry of domestic animal**. 4.ed. San Diego: Academic, 1989,
2192 932p.
2193
- 2194 KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W., BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**.
2195 San Diego: Academic, 1997, 932p.
2196
- 2197 KEW, S. et al. Dietary glutamine enhances murine T-lymphocyte responsiveness. **J Nutr**; 129,
2198 (8): 1524-31, 1999.
2199
- 2200 KEW, M. C. Serum aminotransferase concentration as evidence of hepatocellular damage. **The**
2201 **Lancet**; 355: 591-592, 2000.

- 2202
2203 KIARIE, E. et al. Growth performance and gastrointestinal microbial ecology responses of
2204 piglets receiving *Saccharomyces cerevisiae* fermentation products after an oral challenge with
2205 *Escherichia coli* (K88). **J. Anim. Sci.** 89:1062-1078, 2011.
2206
- 2207 KIM, J. et al. Arginine, leucine, and glutamine stimulate proliferation of porcine trophectoderm
2208 cells through the MTOR-RPS6K-RPS6-EIF4EBP1 signal transduction pathway. **Biol Reprod**
2209 88(5):113, 2013a.
2210
- 2211 KLASING, K. C. Nutrition and the immune system. **Br Poul Sci**, 48:525–537, 2007.
2212
- 2213 LEE, G. R. et al. **Wintrobe**: hematologia clínica. 3. ed. São Paulo: Manole, 1998, 2559 p.
2214
- 2215 LEITE, J. S. et al. L-glutamine and l-alanine supplementation increase glutamine-glutathione
2216 axis and muscle hsp-27 in rats trained using a progressive high-intensity resistance exercise.
2217 **Appl. Physiol. Nutr. Metab**, 41, 842–849, 2016.
2218
- 2219 LEMAN, A. D. et al. **Diseases of swine**. 7. ed. Ames: Iowa State University Press, 1996. 1021p.
2220
- 2221 LI, Y. et al. Supplementation of branched-chain amino acids in protein-restricted diets modulates
2222 the expression levels of amino acid transporters and energy metabolism associated regulators in
2223 the adipose tissue of growing pigs. **Animal Nutrition**, 2:24-32, 2016.
2224
- 2225 MAGALHÃES, C. R. et al. Avaliação da regeneração hepática com dieta suplementada com l-
2226 glutamina: estudo experimental em ratos. **Rev Col Bras Cir**. 2014;41(2):117-21, 2014.
2227
- 2228 MEISSE, D. et al. Glutamine, a regulator of acute phase protein synthesis. **Clin. Nutr.** 18:111–
2229 112, 1999.
2230
- 2231 MEYER, D. J.; HARVEY, J. W. **Veterinary laboratory medicine**: interpretation & diagnosis.
2232 2.ed. Philadelphia: Saunders, 2004, 351p.
2233
- 2234 NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger - Principles of Biochemistry**. 5th ed. W. H.
2235 Freeman: New York, 2008, 1100p.
2236
- 2237 NEWSHOLME, P. et al. Glutamine metabolism by lymphocytes, macrophages, and
2238 neutrophils: Its importance in health and disease. **J. Nutr. Biochem**, v. 10, p. 316-324, 1999.
2239
- 2240 NYBLON, H. et al. High ast/alt ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than
2241 heavy drinking. **Alcohol & Alcoholism**, v. 39, n. 4, p. 336-339, 2004.
2242
- 2243 PARISH, S. M. et al. Prediction of serum IgG1 concentration in Holstein calves using serum
2244 gamma glutamyltransferase activity. **J. Vet. Intern. Med.** 11, 344 – 347, 1997.
2245
- 2246 PERINO, L. J.; SUTERLAND, R. L.; WOOLEN, N. E. Serum gammaglutamyltransferase
2247 activity and protein concentration at birth and after suckling in calves with adequate and
2248 inadequate passive transfer of immunoglobulin G. A m. **J. Vet. Res.** 54, 56 – 59, 1993.
2249

- 2250 REN, W. et al. Dietary l-glutamine supplementation improves pregnancy outcome in mice
2251 infected with type-2 porcine circovirus. **Amino Acids** 45(3):479–488, 2013.
2252
- 2253 ROOTWELT, V. et al. Associations between intrapartum death and piglet, placental, and
2254 umbilical characteristics. **J. Anim. Sci**, 90, 4289–4296, 2015.
2255
- 2256 ROSTAGNO, H. S. et al. **Tabelas brasileiras para aves e suínos: composição de alimentos e**
2257 **exigências nutricionais de aves e suínos.** 3.ed. Viçosa, MG: UFV, 2011, 252 p.
2258
- 2259 SCHEFFER, J. F. S.; GONZÁLEZ, F. H. D. **Enzimologia Clínica em Medicina Veterinária.**
2260 2006. Disponível em <http://www6.ufrgs.br/bioquimica/index.htm>. Acesso em: 18 out. 2019.
2261
- 2262 TAN, H. W. S. et al. Glutamine metabolism regulates autophagy-dependent mtorc1 reactivation
2263 during amino acid starvation. **Nat. Commun**, 8, 338, 2017.
2264
- 2265 TANG, Y. et al. Autophagy protects intestinal epithelial cells against deoxynivalenol toxicity
2266 by alleviating oxidative stress via IKK signaling pathway. **Free Radical Biology and**
2267 **Medicine**, 89, 944–951, 2015^a.
2268
- 2269 TANG, Y. et al. Enterotoxigenic Escherichia coli infection induces intestinal epithelial cell
2270 autophagy. **Veterinary Microbiology**, 171, pp. 160–164, 2014.
2271
- 2272 TANG, Y. et al. Methionine deficiency reduces autophagy and accelerates death in intestinal
2273 epithelial cells infected with enterotoxigenic Escherichia coli. **Amino Acids**, 47, pp. 2199–
2274 2204, 2015^b.
2275
- 2276 THORUM, S. C. et al. Impact of diet on development of bronchial-associated immunity in the
2277 neonatal piglet. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, 151, pp. 63–72, 2013.
2278
- 2279 TIZARD, I. R. Imunidade do feto e no recém-nascido. In: TIZARD, I. R. **Imunologia**
2280 **veterinária: uma introdução**, Editora Elsevier, Rio de Janeiro, 8th ed, pp. 231 – 246, 2009.
2281
- 2282 WAGUESPACK, A.M. et al. Technical note: Effect of determining base line plasma urea
2283 nitrogen concentrations on subsequent post treatment plasma urea nitrogen concentrations in
2284 20 to 50 kilogram pigs. **J. Anim. Sci.** 89(12): 4116–4119, 2011. doi:10.2527/jas.2011-4328.
2285
- 2286 WALLACH, J.; KANAAN, S. **Interpretação de exames laboratoriais.** Rio de Janeiro: Medsi,
2287 2003, 1067 p.
2288
- 2289 WEEDMAN, S. M. et al. Yeast culture supplement during nursing and transport affects
2290 immunity and intestinal microbial ecology of weanling pigs. **J. Anim. Sci**, v. 89, pp. 1908-
2291 1921, 2011.
2292
- 2293 WILLARD, M.; TVEDTEN, H.; TURNWALD, G. H. **Diagnóstico clínico patológico pratico**
2294 **en los animales pequeños.** Buenos Aires: Intermedica, 1993.
2295
- 2296 WU, G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. **Amino acids**, 37:1–17, 2009.
2297
- 2298 WU, G. Recent advances in swine amino acid nutrition. **J Anim Sci Biotech**, 1:118–130, 2010.

- 2299 WU et al. **Effects of Dietary Arginine and Glutamine on Alleviating the Impairment**
2300 **Induced by Deoxynivalenol Stress and Immune Relevant Cytokines in Growing Pigs,**
2301 **PLoS One**, v. 8, n. 7, p. e69502, 2013.
2302
- 2303 XIAO, Y. P. Response to dietary L-glutamine supplementation in weaned piglets: A serum
2304 metabolomic comparison and hepatic metabolic regulation analysis. **J. Anim. Sci.**
2305 2012.90:4421–4430, 2015.
2306
- 2307 XING, S. et al. Effects of alanyl-glutamine supplementation on the small intestinal mucosa
2308 barrier in weaned piglets. *Asian-Australas J Anim Sci*, v. 30, n. 2, p. 236-245, 2017.
2309
- 2310 XUN, W. et al. Effect of weaning age on intestinal mucosal morphology, permeability, gene
2311 expression of tight junction proteins, cytokines and secretory IgA in Wuzhishan mini piglets.
2312 **Italian Journal of Animal Science**, v. 17, n. 4, pp. 976-983, 2018.
2313
- 2314 YANG, K. M. et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* on diarrhea and intestinal barrier function
2315 of young piglets challenged with enterotoxigenic *Escherichia coli* K88. **J. Anim. Sci.** 92:1496-
2316 1503, 2014.
2317
- 2318 YOUNG, V. B. The role of the microbiome in human health and disease: An introduction for
2319 clinicians. **Br. Med. J.**, 356, j831, 2017.
2320
- 2321 ZOU, X. T. et al. Effects of glutamine on growth performance of weanling piglets. **Czech J.**
2322 **Anim. Sci.**, 51, 2006 (10): 444–448, 2006.
2323
- 2324 ZHOU, Y. et al. Improvements of immune status, intestinal integrity and gain performance in
2325 the early-weaned calves parenterally supplemented with l-alanyl-l-glutamine dipeptide.
2326 **Veterinary Immunology and Immunopathology** 145, pp. 134– 142, 2012.
2327
- 2328 ZHONG, X. et al. Effects of glutamine supplementation on the immune status in weaning
2329 piglets with intrauterine growth retardation. **Arch Anim Nutr**, 66: 347-356, 2012.
2330
- 2331
- 2332
- 2333