DÉBORA DIAS DE CARVALHO

**Sensibilidade à insulina e metabolismo oxidativo em cordeiros provenientes
de ovelhas suplementadas com vitamina E no período pré-parto**

São Paulo

2018

DÉBORA DIAS DE CARVALHO

Sensibilidade à insulina e metabolismo oxidativo em cordeiros provenientes de ovelhas suplementadas com vitamina E no período pré-parto

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária - VCM da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Departamento:

VCM – Clínica Veterinária

Área de concentração:

Clínica Veterinária

Orientador:

Prof.^a Dr.^a Maria Claudia Araripe Sucupira

De acordo: _____

Orientadora

São Paulo
2018

Obs: A versão original encontra-se disponível na Biblioteca da FMVZ/USP

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T. 3621
FMVZ

Carvalho, Débora Dias de
Sensibilidade à insulina e metabolismo oxidativo em cordeiros provenientes de ovelhas suplementadas com vitamina E no período pré-parto / Débora Dias de Carvalho.
– 2018.
99 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2018.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Claudia Araripe Sucupira.

1. TTG. 2. Perfil metabólico. 3. Colesterol. 4. Alfa-tocoferol. 5. RQUICKI. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Camila Molgara Gamba, CRB 7070-8, da FMVZ/USP.

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Sensibilidade à insulina e metabolismo oxidativo em cordeiros provenientes de mães suplementadas com vitamina E no período pré-parto", protocolada sob o CEUA nº 4595031115, sob a responsabilidade de **Maria Cláudia Araripe Sucupira e equipe; Débora Dias de Carvalho** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) na reunião de 02/03/2016.

We certify that the proposal "Insulin sensitivity and oxidative metabolism in lambs from supplemented mothers with vitamin E in the prepartum period", utilizing 26 Ovinos (26 males), protocol number CEUA 4595031115, under the responsibility of **Maria Cláudia Araripe Sucupira and team; Débora Dias de Carvalho** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the School of Veterinary Medicine and Animal Science (University of São Paulo) (CEUA/FMVZ) in the meeting of 03/02/2016.

Finalidade da Proposta: Pesquisa

Vigência da Proposta: de 10/2015 a 11/2015

Área: Clínica Médica Veterinária

Origem:

Espécie: Ovinos

sexo: Machos

idade: a

N: 26

Linhagem: Mestiços

Peso: a

Resumo: O período gestacional em ovinos é caracterizado por grandes alterações metabólicas, decorrentes da maior exigência nutricional da fêmea prenhe, do aumento da demanda fetal por nutrientes e do menor consumo de matéria seca pela mãe, principalmente no terço final da gestação, quando se inicia a produção de leite e o feto está completando o seu desenvolvimento. Trabalhos recentes têm apontado a resistência à insulina como um dos importantes fatores envolvidos na patogenia de distúrbios metabólicos como por exemplo a Toxemia da Prenhez em pequenos ruminantes com sobrepeso criados em sistema intensivo. Em ovinos, uma das espécies mais usadas como modelo experimental para disfunções metabólicas de humanos, os cordeiros nascidos de ovelhas obesas apresentam também maior resistência à insulina. Durante teste de tolerância à glicose, estes indiv/duos apresentam diminuição na secreção de insulina, além de maior ganho de peso ao longo do crescimento. Neste sentido, a utilização de medidas de manejo ou suplementos que aumentem a sensibilidade à insulina neste período crítico podem representar

benefício na criação animal. A vitamina E, tem ação antioxidante consagrada e há estudos que demonstram seu papel no aumento da sensibilidade à insulina, porém ainda não existem estudos que proporcionem informações sobre o efeito da vitamina E em cordeiros filhos de mães suplementadas e suplementados ou não, em relação aos dados de produção (crescimento/desempenho), metabolismo oxidativo e sensibilidade à insulina.

benefícios à saúde e/ou produção dos mesmos. O experimento será conduzido nas dependências da FMVZ-USP, serão utilizados 26 cordeiros

machos e fêmeas oriundos de 20 ovelhas do experimento da doutoranda Priscilla Marques do Nascimento, 10 das quais receberão 60 UI/kg

aos 122 dias de gestação e as 10 restantes serão do grupo controle e receberão volume equivalente de veículo oleoso. Ao nascimento e após quatro semanas deste, será realizado o exame físico dos cordeiros. O teste de tolerância à glicose será realizado nos cordeiros aos 28 dias após o nascimento, quando será infundida 0,18 g/kg de glicose, e serão coletadas amostras de sangue nos momentos -10, -1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 180, 210, 240 minutos da infusão conforme descrito por Duehlmeier et al (2013). Após 48 hs do parto e aos 28 dias de vida, serão coletadas amostras de sangue para determinação das concentrações séricas de insulina e de cortisol por meio da técnica de ELISA utilizando-se kits comerciais; concentrações plasmáticas de glicose, betahidroxibutirato (BHB), e AGNES (ácidos graxos não esterificados) serão quantificadas em analisador bioquímico automático utilizando kits comerciais. Semanalmente será acompanhado o peso. A porcentagem de massa magra dos cordeiros será avaliada no segundo e no vigésimo oitavo dias de vida, a partir da metodologia de diluição de isótopos de deutério de acordo com Ferrier e tal (2002) e estas quantificações serão realizadas no Laboratório de espectrometria de massa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Local do experimento:

São Paulo, 29 de janeiro de 2018

Profa. Dra. Anneliese de Souza Traldi
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

Roseli da Costa Gomes
Secretária Executiva
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: CARVALHO, Débora Dias de

Título: **Sensibilidade à insulina e metabolismo oxidativo em cordeiros provenientes de ovelhas suplementadas com vitamina E no período pré-parto**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Raimundo e Maria das Graças, à minha irmã Tatiana e às minhas “meninas” caninas, Beth (em memória) e Sophie, pelo o amor, o apoio e principalmente por aceitarem a minha teimosia em relação à Medicina Veterinária.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado a oportunidade, através dos meus pais, de estudar para ter a profissão que sempre quis.

Agradeço ao querido amigo e eterno parceiro Ronaldo Gomes Gargano por ter me apresentado a linha de pesquisa da professora Maria Claudia e ter me incentivado a pedir sua orientação no mestrado.

Agradeço a minha orientadora, professora Doutora Maria Claudia Araripe Sucupira, primeiro pelo o “talvez” que se tornou um “sim”, me permitindo fazer parte da “equipe Sucupira”, e segundo por sua coerência e sabedoria em nos orientar.

Agradeço à Priscilla Marques do Nascimento por ter me recebido de braços abertos (literalmente!) no seu projeto de doutorado, pelas as conversas, aconselhamentos, risadas, mas principalmente pela paciência.

Agradeço à Aline Alberti Morgado por também ter me recebido com carinho e permitido fazer parte do seu projeto de doutorado, pelas conversas filosóficas sobre a vida e por me auxiliar nos últimos detalhes da dissertação.

Agradeço à Marcela Romanini Faria pela a parceria que conseguimos formar para execução dos nossos projetos de mestrado desde o início, pela a paciência em todo o período, mas principalmente por me convencer que comida japonesa é uma delícia!

Agradeço a Carolinne Broglio Deusdado por também ter me recebido com carinho na equipe Sucupira, por ter me permitido fazer parte do seu projeto de mestrado, pelos aconselhamentos profissionais e pelas as “discussões de casos clínicos” que fazíamos nos intervalos de coleta.

Agradeço ao professor Doutor Paulo Mazza por todos os “puxões de orelha” relacionados à forma de executar a análise estatística.

Agradeço aos meninos da equipe, André Storti Martins, Ronald Carvalho Neto e Marcel Zei Grunwald por ajudar a cuidar das ovelhas e dos cordeiros durante os experimentos.

Agradeço ao “Dinho” e ao “Guina” por nos ajudarem no manejo das ovelhas e dos cordeiros e também durante o período de coleta dos experimentos.

Agradeço à equipe dos laboratórios da FMVZ/USP, Clara Satuki Mori, “Dinha”, Dona Carmen, Claudia e Maria Helena por terem paciência conosco durante as análises laboratoriais.

Agradeço aos amigos de pós-graduação, Ronaldo Gargano, Elisa Weiss, Rafael Azevedo, Camila Martin, Rodrigo Malzoni, Juliana Bombardelli, Gabriela Reis, Bruno Leonardo, Carolina dos Anjos, Joel Alexis, Mailson, Izabelle, Caroline Seino e Bruna Stanigher, por não se negarem a nos ajudar no teste de tolerância à glicose.

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio ao projeto de pesquisa (processo número 2014/17297-9).

“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e semeando, no fim terás o que colher”.

Cora Coralina

RESUMO

CARVALHO, D. D. **Sensibilidade à insulina e metabolismo oxidativo em cordeiros provenientes de ovelhas suplementadas com vitamina E no período pré-parto.** [Insulin sensitivity and oxidative metabolism in lambs born from ewes supplemented with vitamin E in the peripartum period.]. 2018. 99 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

O objetivo deste trabalho foi estudar os efeitos da administração parenteral de vitamina E no desempenho produtivo e na sensibilidade à insulina de cordeiros nascidos de ovelhas suplementadas ou não com vitamina E no 108º dia de gestação. Foram utilizados 28 cordeiros em delineamento de blocos casualizados, considerando o sexo dos cordeiros e tipo de gestação, se única ou gemelar; com planejamento fatorial 2X2, em que foram considerados cordeiros de ovelhas que receberam ou não vitamina E e cordeiros que receberam ou não vitamina E na dosagem de 60 UI/kg PV até 24 horas após o nascimento, distribuindo em quatro grupos: EE: Cordeiros e ovelhas que receberam vitamina E; EC: Cordeiros que receberam veículo oleoso (controle) nascidos de ovelhas que receberam vitamina E; CC: Cordeiros e ovelhas que receberam veículo oleoso; CE: Cordeiros que receberam vitamina E nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso. Para detecção da sensibilidade à insulina, aos 28 dias de vida (T1) os cordeiros foram submetidos ao teste de tolerância à glicose (TTG). Foram determinados aos dois (T0) e aos 28 (T1) dias de vida as atividades de CK, AST, GGT, SOD, GSH-Px; o *status* antioxidante total (TAS); a habilidade de redução do ferro plasmático (HRFP), as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARs); as concentrações de ácido úrico, glicose, ácidos graxos não esterificados (AGNE), betahidroxibutirato (BHB), triglicerídeos, colesterol, cálcio total, cálcio ionizável, proteína total, albumina, ureia, creatinina e a concentração plasmática de vitamina E (alfa-tocoferol). Foram calculados os valores de RQUICKI e de RQUICKI BHB em T0 e em T1. Semanalmente foram acompanhados o peso e o escore de condição corporal dos cordeiros (ECC). Os dados foram analisados utilizando-se o pacote estatístico STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM (SAS) e para todos os testes foi adotado o nível de significância de 5%. A administração parenteral de 60 UI/kg de vitamina E em ovelhas no 108º dia de gestação e/ou nas primeiras 24 horas de vida de cordeiros não influenciou as concentrações de cálcio total, proteína total, ureia, albumina, TAS, cortisol, insulina; as concentrações plasmáticas de glicose, colesterol,

triglicérides, AGNE, HRFP; as atividades de AST, GGT, GSH-Px e SOD; e os valores de RQUICKI, peso e ECC. Foi observada diminuição da sensibilidade à insulina e concentração de alfa tocoferol no T0 para cordeiros nascidos de ovelhas suplementadas com vitamina E. A suplementação dos cordeiros melhorou o status antioxidante no T0 e a produção de BHB no T1. A suplementação com alfa tocoferol não influenciou no peso vivo e no ECC até a quarta semana de vida do cordeiro.

Palavras-chave: TTG. Perfil metabólico. Colesterol. Alfa-tocoferol. RQUICKI.

ABSTRACT

CARVALHO, D. D. **Insulin sensitivity and oxidative metabolism in lambs born from ewes supplemented with vitamin E in the peripartum period.** [Sensibilidade à insulina e metabolismo oxidativo em cordeiros nascidos de ovelhas suplementadas com vitamina E na gestação.]. 2018. 99 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

The objective of this work was to study the effects of parenteral administration of vitamin E on the productive performance and insulin sensitivity of lambs born from ewes supplemented or not with vitamin E on the 108th day of gestation. Twenty-eight lambs received intramuscularly 60 UI/kg BW of vitamin E or oily vehicle until 24 hours after birth and were distributed according to their sex and type of pregnancy (single or twin) into four groups using a 2x2 factorial design: EE: lambs and ewes treated with vitamin E; EC: Lambs that received oily vehicle (control) born from ewe treated with vitamin E; CC: Lambs and ewe that received oily vehicle; EC: Lambs that received vitamin E born from ewe treated with the oily vehicle. At 28 days old, all lambs were submitted to the glucose tolerance test (GTT). At 28 days old, all lambs were submitted to the glucose tolerance test (GTT) to detect insulin sensitivity. The activities of CK, AST, GGT, SOD, GSH-Px; total antioxidant status (TAS); the ability to reduce plasma iron (HRFP), thiobarbituric acid reactive substances (TBARs); the concentrations of uric acid, glucose, non-esterified fatty acids (NEFA), beta-hydroxybutyrate (BHB), triglycerides, cholesterol, total calcium, ionizable calcium, total protein, albumin, urea, creatinine and plasma concentration of vitamin E (alpha-tocopherol) were determined at 2 (T0) and at 28 (T1) days of life. The RQUICKI and RQUICKI BHB values were calculated in T0 and T1. The body condition score (BCS) and the live weight were measured every week. The data were analyzed using the statistical package STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM (SAS) and for all the tests was adopted the level of significance of 5%. Parenteral administration of 60 IU / kg vitamin E in sheep on the 108th day of gestation and / or during the first 24 hours of lamb life did not influence the concentrations of total calcium, total protein, urea, albumin, TAS, cortisol, insulin; plasma concentrations of glucose, cholesterol, triglycerides, NEFA, FRAP; the activities of AST, GGT, GSH-Px and SOD; and the RQUICKI, weight and BSC values. There was only effect related to the age of the lambs for these variables. Decreased insulin sensitivity and increased

alpha tocopherol concentration was observed in T0 for lambs born from ewe supplemented with vitamin E. The supplementation of the lambs improved the antioxidant status in T0 and the BHB production in T1. Alfa Tocopherol supplementation did not influence the live weight and BSC until the fourth week of life of the lambs.

Keywords: GTT. Metabolic Profile. Cholesterol. Alpha-tocopherol. RQUICKI

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores médios da concentração sérica de cálcio total (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	34
Tabela 2 - Valores médios da concentração sérica de cálcio iônico (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	36
Tabela 3 - Valores médios da concentração sérica de proteína total (g/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	37
Tabela 4 - Valores médios da ureia (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	38
Tabela 5 - Valores médios da glicose (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	39
Tabela 6 - Valores médios da albumina (g/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	40
Tabela 7- Valores médios da creatinina (μmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	41
Tabela 8 - Valores médios de atividade da AST (UI/L 30°C) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	42
Tabela 9 - Valores médios de atividade da GGT (UI/L 30°C) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	43
Tabela 10 - Valores médios da concentração do colesterol (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e	

cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....44

Tabela 11 - Valores médios da concentração sérica de triglicérides (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....45

Tabela 12 - Valores médios da concentração do ácido úrico ($\mu\text{mol/L}$) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....46

Tabela 13 - Valores médios de atividade da CK (UI/L 30°C) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....47

Tabela 14 - Valores médios de vitamina E nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....48

Tabela 15 - Valores médios dos AGNE (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....49

Tabela 16 - Valores médios de BHB (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....51

Tabela 17 - Valores médios de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....52

Tabela 18 - Valores médios da insulina ($\mu\text{IU/mL}$) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....53

Tabela 19 - Valores médios de RQUICKI nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo.....54

Tabela 20 - Valores médios do RQUICKI BHB nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados

com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....55

Tabela 21 - Valores médios da HRFP ($\mu\text{mol/L}$) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....56

Tabela 22 - Valores médios da GSH-Px (U/g de Hb) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....57

Tabela 23 - Valores médios da SOD (U/g de Hb) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....58

Tabela 24 - Valores médios de TBARs (μM) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....59

Tabela 25 - Valores médios de TAS (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....60

Tabela 26 - Valores médios de AUC BHB dos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....61

Tabela 27 - Valores médios de AUC GLICOSE dos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....62

Tabela 28 - Valores médios de AUC AGNE dos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....63

Tabela 29 - Valores médios de AUC INSULINA dos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....64

Tabela 30 - Valores médios dos pesos dos cordeiros nascidos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E

(tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	65
--	----

Tabela 31 - Valores médios do ECC dos cordeiros nascidos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	66
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Valores da média geral com respectivo erro padrão da média (EPM) para a concentração sérica de cálcio total (mmol/L) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais São Paulo, 2018.....35
- Gráfico 2 - Valores da média geral com respectivo erro padrão da média (EPM) para a concentração sérica de cálcio iônico (mmol/L) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais São Paulo, 2018.....36
- Gráfico 3 - Valores da média geral com respectivo erro padrão da média (EPM) para a concentração sérica de proteína total (g/L) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais São Paulo, 2018.....37
- Gráfico 4 - Valores da média geral com respectivo erro padrão da média (EPM) para a concentração sérica de ureia (mmol/L) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais São Paulo, 2018.....38
- Gráfico 5 - Valores da média geral com respectivo erro padrão da média (EPM) para a concentração sérica de glicose (mmol/L) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais São Paulo, 2018.....39
- Gráfico 6 - Valores da média geral com respectivo erro padrão da média (EPM) para a concentração sérica de albumina (g/L) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais São Paulo, 2018.....40
- Gráfico 7 - Valores da média geral com respectivo erro padrão da média (EPM) para a concentração sérica da creatinina (μ mol/L) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais São Paulo, 2018.....41
- Gráfico 8 - Valores da média geral com respectivo erro padrão da média (EPM) para a atividade da AST (UI/L 30°C) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais São Paulo, 2018.....42
- Gráfico 9 - Valores da média geral com respectivo erro padrão da média (EPM) para a atividade da GGT (UI/L 30°C) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais São Paulo, 2018.....43
- Gráfico 10 - Valores da média geral com respectivo erro padrão da média (EPM) para a concentração sérica de colesterol (mmol/L) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais São Paulo, 2018.....44
- Gráfico 11 - Valores da média geral do grupo por tratamento com erro padrão da média (EPM) para a concentração sérica de triglicérides (mmol/L) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais São Paulo, 2018.....45

Gráfico 12 - Valores da média geral do grupo por tratamento para a concentração sérica de ácido úrico ($\mu\text{mol/L}$) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais São Paulo, 2018.....	46
Gráfico 13 - Valores da média geral do grupo por tratamento com erro padrão da média (EPM) para a atividade sérica da CK (UI/L 30°C) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais São Paulo, 2018.....	48
Gráfico 14 - Valores da média geral do grupo por tratamento com erro padrão da média (EPM) para a concentração plasmática de Vitamina E (ng/mL) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais São Paulo, 2018.....	49
Gráfico 15 - Valores médios da concentração sérica de AGNE (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	50
Gráfico 16 - Valores médios da concentração plasmática de BHB (mmol/L) nos cordeiros nascidos de ovelhas suplementadas ou não com vitamina E aos 108 dias de gestação (OVELHA) e nos cordeiros suplementados ou não com vitamina E após 24 horas do nascimento (CORDEIRO) e nos dois momentos experimentais.....	51
Gráfico 17 - Valores médios da concentração sérica de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	52
Gráfico 18 - Valores médios da concentração sérica da insulina ($\mu\text{IU/mL}$) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	53
Gráfico 19 - Valores médios da concentração sérica do RQUICKI nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	54
Gráfico 20 - Valores médios do RQUICKI BHB nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	55
Gráfico 21 - Valores médios da concentração sérica da HRFP ($\mu\text{mol/L}$) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	56

Gráfico 22 - Valores médios da GSH-Px (U/g de Hb) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	57
Gráfico 23 - Valores médios da SOD (U/g de Hb) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	58
Gráfico 24 - Valores médios de TBARs (μ M) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	59
Gráfico 25 - Valores médios de TAS (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	60
Gráfico 26 - Valores médios e respectivos EPM de AUC BHB dos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	61
Gráfico 27 - Valores médios e respectivos EPM de AUC GLICOSE dos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida - São Paulo, 2018.....	62
Gráfico 28 - Valores médios e respectivos EPM de AUC AGNE dos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	63
Gráfico 29 - Valores médios e respectivos EPM de AUC INSULINA dos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	64
Gráfico 30 - Valores da média geral e respectivos EPM do peso dos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	65
Gráfico 31 - Valores da média geral e respectivos EPM do ECC dos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.....	66

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	17
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	26
3.1 INSTALAÇÕES	26
3.2 ANIMAIS	26
3.2.1 Manejo das Ovelhas	26
3.2.2 Manejo dos Cordeiros.....	27
3.3 MÉTODOS	27
3.3.1 Teste de Tolerância à Glicose.....	28
3.3.2 Análises Laboratoriais	29
3.3.3 Proteína Total	29
3.3.4 Albumina	30
3.3.5 Ureia	30
3.3.6 Creatinina	30
3.3.7 Triglicérides.....	30
3.3.8 Colesterol.....	30
3.3.9 Cálcio Total	30
3.3.10 Creatina Quinase.....	30
3.3.11 Aspartato Aminotransferase	31
3.3.12 Gama Glutamilttransferase	31
3.3.13 <i>Status</i> Antioxidante Total	31

3.3.14 Glicose	31
3.3.15 Ácidos Graxos Não Esterificados.....	31
3.3.16 Beta-Hidroxibutirato.....	31
3.3.17 Superóxido Dismutase e Glutathione Peroxidase.....	31
3.3.18 Ácido Úrico	32
3.3.19 Cálcio Iônico	32
3.3.20 Cortisol	32
3.3.21 Insulina	32
3.3.22 Habilidade de Redução Férrica Plasmática	32
3.3.23 Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico.....	32
3.3.24 Vitamina E.....	33
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
4 RESULTADOS	34
4.1 Cálcio Total	34
4.2 Cálcio Iônico	35
4.3 Proteína Total	36
4.4 Ureia	37
4.5 Glicose	39
4.6 Albumina	40
4.7 Creatinina	41
4.8 Aspartato Aminotransferase (AST).....	42
4.9 Gama Glutamil Transferase (GGT).....	43

4.10 Colesterol.....	44
4.11 Triglicérides.....	45
4.12 Ácido Úrico	46
4.13 Creatina Quinase (CK)	47
4.14 Vitamina E.....	48
4.15 Ácidos Graxos Não Esterificados (AGNE)	49
4.16 Betahidroxibutirato (BHB)	50
4.17 Cortisol	51
4.18 Insulina	53
4.19 RQUICKI	54
4.20 RQUICK BHB.....	55
4.21 Habilidade de Redução Férrica Plasmática	56
4.22 Glutathiona Peroxidase (GSH-PX).....	57
4.23 Superóxido Dismutase (SOD)	58
4.24 Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS)	59
4.25 <i>Status</i> Antioxidante Total (TAS).....	60
4.26 Área Abaixo da Curva do BHB.....	61
4.27 Área Abaixo da Curva da GLICOSE	62
4.28 Área Abaixo da Curva do AGNE	63
4.29 Área Abaixo da Curva da INSULINA	64
4.30 PESO	65
4.31 ESCORE de CONDIÇÃO CORPORAL.....	66

5 DISCUSSÃO	67
6 CONCLUSÕES.....	80
REFERÊNCIAS	81

1 INTRODUÇÃO

Na criação de ovinos, o parto é a fase mais importante, pois as principais doenças metabólicas que afetam as fêmeas prenhes de pequenos ruminantes ocorrem durante este período (CELI *et al.*, 2010). Dentre essas enfermidades, a toxemia da prenhez, também conhecida como doença dos cordeiros gêmeos ou cetose em vacas, é uma enfermidade que ocorre nas ovelhas e cabras durante as últimas duas a quatro semanas de prenhez (SMITH, 2006). Em geral, acomete fêmeas gestantes obesas ou muito magras (PUGH, 2005).

Trabalhos recentes têm apontado a resistência à insulina como um dos importantes fatores envolvidos na patogenia da cetose (DUEHLMEIER *et al.*, 2013), tanto em ovinos, quanto em humanos, nos quais diferentes intensidades de resistência insulínica também estão associadas a síndromes metabólicas (VOLP, 2010). Em cordeiros, a resistência insulínica também é verificada quando nascidos de ovelhas obesas, fato este comprovado em teste de tolerância à glicose, onde se observou diminuição na primeira fase da secreção da insulina pelo pâncreas, além de tenderem ao maior ganho de peso durante o crescimento quando comparados aos cordeiros de ovelhas não obesas, indicando que a dieta e a condição corporal materna antes da gestação podem desencadear alterações no metabolismo fetal, possivelmente persistindo por toda a vida do indivíduo (LONG *et al.*, 2010).

Associado a esse quadro de resistência insulínica e, independentemente de haver desenvolvimento de Toxemia da Gestação ou qualquer outra enfermidade, a gestação é um evento fisiológico caracterizado por mudanças metabólicas, endócrinas e imunológicas abruptas devido à alta demanda energética para assegurar formação e crescimento fetais adequados, tornando a progenitora e o feto propensos ao desenvolvimento do chamado estresse oxidativo (MUTINATI *et al.*, 2013). Este evento é definido por desequilíbrio entre moléculas oxidantes e antioxidantes, resultando em acúmulo de espécies reativas de oxigênio no plasma, tecido, interior das células e nas mitocôndrias, causando danos às estruturas das biomoléculas de lipídios, carboidratos e proteínas, além de outros componentes celulares (BIANCHI, 1999; NUNES *et al.*, 2006).

Desta forma, a utilização de antioxidantes no período pré-parto deve ser considerada tanto na prevenção quanto no tratamento dos distúrbios que ocorrem no período de transição, como na toxemia da prenhez (MUTINATI *et al.*, 2013). No caso de ruminantes, a vitamina E pode ser mencionada como substância antioxidante por sua frequente utilização em condições de estresse oxidativo (HIDIROGLOU, 1987). É considerada potente removedor do radical

peroxila e atua na proteção de ácidos graxos poli-insaturados dos fosfolipídios de membranas biológicas e nas lipoproteínas plasmáticas, minimizando ou anulando as reações agressivas causadas por radicais livres procedentes de reações metabólicas ou da ação de agentes tóxicos sobre as membranas celulares. Seu armazenamento se dá nos músculos, fígado e em tecido adiposo (LIESEGANG *et al*, 2008; JUNIOR, 2009).

A vitamina E tem demonstrado importante papel em prevenir a peroxidação lipídica e trazer benefícios na inibição da toxicidade tecidual *in vitro*; tem sido usada com sucesso como antioxidante, além de ter-se verificado que a aplicação de vitamina E em animais tem reduzido muito a ocorrência de defeitos congênitos em fase embrionária e fetal (CLAPÉS *et al*, 2013).

Curioso o fato observado na medicina humana onde o feto de mães que desenvolveram diabetes gestacional se cresce em ambiente intrauterino desfavorável e são expostos a diversas alterações metabólicas que determinam maior morbidade perinatal (MENEZES, 1999). Há correlação dessas alterações à limitada transferência placentária em humanos da vitamina E durante a gestação (DEBIER, 2005). Desta forma, esta substância antioxidante pode usada para prevenir complicações na gestação, como pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intrauterino, ruptura prematura de membranas e morbidades neonatais em prematuros; e também seu uso é recomendado para crianças nascidas com baixo peso e naqueles com dificuldades na absorção de gorduras, a medida em que se relaciona essa vitamina ao aumento da sensibilidade insulínica (JUNIOR, 2009).

Em ovinos, estudos demonstram que a transferência placentária de vitamina E da ovelha para o feto é satisfatória, bem como sua deposição tecidual nos cordeiros nascidos de fêmeas prenhes suplementadas (CAPPER *et al*, 2005). Todavia, ainda faltam dados conclusivos de que estes cordeiros, portadores de elevadas quantidades de vitamina E em seus tecidos, terão maior sensibilidade à insulina, cujo benefício seria sua contribuição no desenvolvimento destes neonatos.

Espera-se, portanto, que o uso parenteral de vitamina E (alfa-tocoferol) na ovelha gestante e/ou no cordeiro após o nascimento, determine maior sensibilidade insulínica, melhor status antioxidante e conseqüentemente melhor desempenho produtivo desses indivíduos. Assim, o objetivo deste trabalho foi estudar os efeitos do uso parenteral de vitamina E no desempenho produtivo, na sensibilidade à insulina e no metabolismo oxidativo de cordeiros que receberam ou não vitamina E com 24 horas de vida e eram nascidos de ovelhas suplementadas ou não com vitamina E aos 108 dias de gestação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Um das grandes preocupações na criação de ovinos, caprinos, bovinos, equinos e suínos é a elevada taxa de mortalidade nos primeiros dias de vida, diminuindo os ganhos produtivos (JOUSSET *et al.*, 2012).

Durante o período neonatal, que equivale aos 30 primeiros dias após o nascimento, a ocorrência de óbitos na espécie ovina varia entre 50 a 70% nos três primeiros dias de vida (DWYER, 2008; MILLER *et al.*, 2009) e de 10 a 25% nos sete primeiros dias após o nascimento (MELLOR & STAFFORD, 2004). As causas de morte são relacionadas ao parto, como distocia, à adaptação à vida extrauterina, a desordens funcionais, às doenças infecciosas, à inanição, à hipoglicemia ou à hipotermia (VAALA *et al.*, 2006; SAWALHA *et al.*, 2007). Cada um dos aspectos desse processo adaptativo está inter-relacionado e depende de atividades fisiológicas tais como a distribuição apropriada de sangue oxigenado e de metabólitos, controle homeostático, funções neuromuscular e comportamental normais. Estes eventos são decorrentes de uma série mudanças metabólicas estimuladas pelas modificações hormonais que preparam para o parto, o que resulta em um preparo para a vida livre. (PRESTES & LANDIM-ALVARENGA, 2006).

Após o imediato nascimento, os ruminantes passam a depender do ambiente extrauterino, representando a fase com maiores estresse e desafio metabólico (GUILLOTEAU *et al.*, 1998; ROSSDALE, 2004; VAALA *et al.*, 2009). O neonato assume neste processo funções vitais até então realizadas pela placenta (BENESI, 1992), como o controle de suas trocas gasosas, eliminar seus próprios excrementos, controlar a sua temperatura, seu fluxo sanguíneo e ainda procurar por comida (PRESTES & LANDIM-ALVARENGA, 2006), algo que demanda muita energia. Desta forma, os carneiros recém-nascidos são especialmente propensos à hipoglicemia e à hipotermia, sendo o ideal que fiquem em estação e mamem até duas horas após o nascimento (PUGH, 2005), pois animais desnutridos tendem a apresentar uma temperatura discretamente menor em virtude da diminuição do metabolismo basal (FEITOSA, 2008).

Nóbrega Jr. *et al.* (2005) avaliaram as causas de mortalidade em cordeiros no semi-árido da Paraíba e perceberam que o complexo inanição/hipotermia, cuja a denominação foi feita pelos os mesmos autores, foi a terceira maior causa de mortalidade naqueles neonatos. Miller *et al.* (2009) observaram menores concentrações de glicose em neonatos com peso inferior a 3,25 kg ou temperatura retal superior a 35,4°C, correlacionando a junção desses fatores à maior taxa de mortalidade após 72 horas pós-natal. Isto pode ser em decorrência de

baixo peso ao nascer devido a deficiências nutricionais da ovelha durante o terço final da gestação (MENDEZ *et al.*, 1982) e/ou algum comprometimento adaptativo com consequente ingestão de colostro inadequada (ROOK *et al.*, 1990). Desta forma, a insuficiente reserva corpórea de energia resulta na insuficiência da produção de calor através do tecido adiposo, o qual é depositado em cordeiros no final da gestação, sendo um mecanismo particularmente importante para produção de calor e consequente prevenção da hipotermia neonatal.

Alguns fatores como a grande área de superfície corpórea em relação à massa, à evaporação do líquido amniótico e às limitadas reservas energéticas tornam os neonatos mais susceptíveis à hipotermia (VAALA *et al.*, 2009). Nos mamíferos o controle térmico é realizado principalmente pelo sistema nervoso central. Os receptores termossensíveis encontram-se na região do diencefalo, mais especificamente no hipotálamo, que é o principal responsável por comandar os mecanismos fisiológicos para evitar ou estimular a perda de calor (REECE, 2008). Nos ruminantes adultos, os termorreceptores enviam sinais sensoriais ao hipotálamo, que em presença de baixas temperaturas, responde com vasoconstrição, eriçando os pelos, provocando o tremor e iniciando reações relacionadas a termogênese inerentes ao tremor (CUNNINGHAM, 2004). O isolamento tecidual gerado pela vasoconstrição é maior nos ruminantes adultos do que nos neonatos, situação que permite a maior perda de calor para o ambiente nos animais jovens (CARSTENS, 1994). Segundo Rawson *et al.* (1989), a capacidade de realizar a vasoconstrição, ou seja, o isolamento tecidual aumenta 37% durante os primeiros 14 dias.

Tendo em vista que a nutrição inadequada durante a gestação poderá limitar a capacidade de desenvolvimento pós-natal dos cordeiros (GREENWOOD *et al.*, 2000; PATIÑO & VAN CLEEF, 2010), é importante iniciar estratégias de manejo que garantam as necessidades nutricionais das ovelhas (MEXIA *et al.*, 2006). Segundo Rosa *et al.* (2007), ovelhas suplementadas no pré-parto apresentam maior peso e melhor condição corporal ao parto, o que diminui a alta taxa de mortalidade de cordeiros até o desmame.

O parto é a fase mais importante na criação de ovinos, pois quando a alimentação é inadequada neste período, podem ocorrer as principais doenças metabólicas que afetam as fêmeas de pequenos ruminantes prenhes (CELI *et al.*, 2010). A toxemia da prenhez ou doença dos cordeiros gêmeos é uma enfermidade que ocorre nas ovelhas e cabras durante as últimas duas a quatro semanas de prenhez (SMITH, 2006). Em geral, acometem fêmeas gestantes obesas ou muito magras (PUGH, 2005) com fetos múltiplos e pode ser decorrente do balanço energético negativo (HAYIRLI *et al.*, 2002), uma vez que o consumo de matéria seca diminui

pela a compressão do rúmen pelo o feto e, após o parto, há discrepância entre consumo e produção leiteira (GRUMMER, 1995).

No final da gestação, o espaço abdominal é preenchido pela a gordura acumulada e o útero em expansão, havendo menor espaço para o rúmen e maior dificuldade das fêmeas em consumir quantidades suficientes de alimentos para satisfazerem suas necessidades energéticas, as quais nos dois meses finais de gestação precisam suprir os 70 a 80% do desenvolvimento fetal, que ocorre nesse período. Qualquer que seja a causa primária, quando os animais estão inapetentes, apresentam menos disponibilidade de substrato ruminal para gerar ácido propiônico e, portanto, reduzida produção de oxaloacetato transformado em glicose (SCHILD, 2001; PUGH, 2005), resultando em balanço energético negativo (BEN) (SMITH, 2006).

Embora que, de forma fisiológica, no periparto de ruminantes, a diminuição da sensibilidade à insulina, também chamada resistência à insulina, pode ser agravada em condições de desequilíbrio nutricional e pelo grau de adiposidade ao parto (REGNAULT *et al.*, 2004). As possíveis consequências da resistência insulínica durante o período de transição podem afetar aspectos produtivos em ruminantes, uma vez que o terço final da prenhez corresponde ao período de maior crescimento fetal por terem muitas alterações metabólicas, as quais podem ser relevantes na vida produtiva do animal gerado (MONTOSI *et al.*, 1998), possivelmente persistindo por toda a vida do indivíduo (LONG *et al.*, 2010).

Em cordeiros, a resistência insulínica também é verificada quando nascidos de ovelhas obesas, fato este comprovado em teste de tolerância à glicose, onde observou-se diminuição na primeira fase da secreção insulínica pelo pâncreas, além de tenderem ao maior ganho de peso durante o crescimento quando comparados aos cordeiros de ovelhas não obesas (LONG *et al.*, 2010). Assim como a obesidade, a diminuição da sensibilidade à insulina possui um componente genético importante, tendo alto risco de ser transmitida da progenitora para o feto, tanto em humanos quanto em animais (DE KOSTER & OPSOMER, 2013). Radunz *et al.* (2011), em abate de cordeiros filhos de ovelhas alimentadas com grãos de milho ou grãos secos de destilaria, verificaram que apresentam tendência a maior deposição de gordura perirrenal quando comparados com cordeiros filhos de ovelhas alimentadas com feno. Os mesmos autores justificaram o resultado pela a possível alteração na sensibilidade insulínica das crias, pois em ovinos, o aumento da resistência à insulina tem sido associado a maior deposição de gordura omental e perirrenal (GARDNER *et al.* 2005).

A resistência insulínica é definida como o estado onde concentrações normais de insulina estimulam à sua ação menor resposta do organismo (KAHN, 1978). Este

comportamento varia em cada tecido, pois existem diversos mecanismos e respostas biológicas à ação da insulina, que dependem de qual é o órgão alvo. No fígado, inibe a glicólise, a gliconeogênese e a glicogenólise. Nos músculos, estimula o processamento intracelular de glicose enquanto no tecido adiposo, promove a atividade enzimática lipase, elevando a lipólise, inibe a lipogênese e eleva os níveis de glicose circulantes. Em ambos os tecidos, a insulina possibilita a exteriorização dos canais GLUT2 (BELL e BAUMAN, 1997; CUNNINGHAM e KLEIN, 2007), cuja função é de transportar glicose nos tecidos adiposo e muscular para o meio intracelular ao ser estimulado pela a insulina (KATZ *et al.* 1995).

Quando há alguma modificação na habilidade secretora do pâncreas em resposta a um fator que estimularia esta secreção, ocorrerá também deficiência em secretar insulina, porém não implicando em estado alterado de resistência insulínica. Assim como a obesidade, a resistência insulínica possui um componente genético importante, tendo alto risco de ser passada da mãe para o filho, tanto para humanos quanto para animais (DE KOSTER e OPSOMER, 2013).

Em humanos e nos animais, existem diversos métodos para se avaliar a resistência à insulina (DEFRONZO *et al.*, 1979). O teste ouro é o *clamp* hiperinsulinêmico euglicêmico, porém além de ser moroso, oneroso, são necessários aparelhos caros e mão de obra qualificada para a sua execução (RABASA-LHORET *et al.*, 2003; GELONEZE & TAMBASCIA, 2006). Entretanto, o teste de tolerância à glicose intravenosa (TTGIV) é amplamente utilizado por ser de fácil execução. *Bolus* de glicose é administrado via intravenosa e, para análise de glicemia e insulinemia, amostras de sangue são coletadas seriadamente (DE KOSTER & OPSOMER, 2013). Desta forma, durante a realização do TTGIV, a concentração glicêmica avaliada, além de ser proveniente do *bolus* de glicose é também da produção hepática e renal, da excreção de glicose pelos rins, da absorção intestinal, da glândula mamária e/ou do útero, quando for o caso de prenhez, e dos tecidos muscular e adiposo. Já a concentração de insulina no sangue, durante o mesmo teste, é resultado da secreção pancreática em resposta ao *bolus* de glicose e da eliminação da insulina pelo fígado. A resistência à insulina será identificada quando o *clearance* da glicose for baixo e a área sob a curva (*area under curve* - AUC) de glicose for alta, bem como o tempo para atingir a metade da concentração máxima e a basal de glicose (PIRES *et al.*, 2007).

Outros testes que podem ser citados são o QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check indexes*) e o RQUICKI, sendo este último a versão atualizada do primeiro. Consistem em cálculos matemáticos baseados na transformação logarítmica da liberação rápida de glicose e da concentração de insulina, podendo ainda utilizar as concentrações de AGNE e

BHB. Eles são de rápida execução e estão sendo mais utilizados, pois o seu custo é menos dispendioso e seus resultados são tão fidedignos quanto os obtidos através do *clamp* e dos outros testes (RABASA-LHORET *et al.*, 2003). Quanto menores os valores encontrados nos testes QUICKI e RQUICKI, maior a resistência à insulina do indivíduo, como no caso de obesos e diabéticos, os quais naturalmente possuem resistência à insulina e, portanto, apresentam menores índices do que indivíduos saudáveis (HOLTENIUS & HOLTENIUS, 2007).

Devido às semelhanças clínica, laboratoriais e histopatológicas com o diabetes e a resistência insulínica em humanos, os animais são utilizados como modelo experimental na medicina humana, porém cada espécie apresenta características próprias em resposta ao quadro, por isso, têm sido amplamente utilizados por pesquisadores em todo o mundo (DA SILVA & NOGUEIRA, 2015). A espécie ovina é muito utilizada em estudos relacionados à resistência insulínica devido a sua facilidade de manejo, à docilidade e à maior predisposição a doenças metabólicas principalmente gestacionais, por ser uma espécie com alta incidência de partos gemelares e de BEN. Dickinson *et al.* (1991), em estudo de indução de diabetes através da destruição de células beta-pancreáticas de ovelhas com estreptozocina, causaram aumento do peso ao nascimento dos cordeiros, alteraram a glicemia e a resposta insulínica na ovelha e, conseqüentemente, acarretou modificações também nos mesmo parâmetros nos cordeiros neonatos. De forma distinta às mulheres grávidas, vacas e ovelhas durante a gestação apresentam baixas concentrações de insulina circulantes, levando a redução na absorção de glicose por órgãos dependentes desse hormônio, como os tecidos adiposo e muscular, aumento da disponibilidade de glicose para a glândula mamária, (VAN KNEGSEL *et al.*, 2007) elevação da lipólise, proteólise e da gliconeogênese (CUNNINGHAM & KLEIN, 2007). Desta forma, as vacas e as ovelhas tornam-se levemente resistentes à insulina durante este período fisiológico (BELL, 1995; PIRES *et al.*, 2007).

Para ruminantes, a glicemia não é um fator que, em condições normais, determina a liberação de insulina pelo o pâncreas (BASSETT, 1978), mas os AGNE são (SASAKI & TAKAHASHI, 1980; SASAKI *et al.*, 1984). Enquanto os animais monogástricos dependem da absorção da glicose pelo intestino, os ruminantes absorvem pequena quantidade de glicose por esta via (DE KOSTER & OPSOMER, 2013), tendo o seu metabolismo caracterizado por baixas concentrações de glicose periférica (HAYIRLI, 2006), levando a uma baixa resposta de insulina (SASAKI, 2002). A maior parte da glicose circulante é originária da gliconeogênese hepática e renal, nos quais diferentes substratos endógenos e exógenos são usados para este processo. Quantitativamente, o propionato (60-74%) é o precursor

glicogênico mais importante dentre eles, seguido de lactato (16-26%), alanina (3-5%), valerato e isobutirato (5-6%), glicerol (0,5-3%) e outros aminoácidos (8-11%). O metabolismo da glicose é regulado pela entrada e saída da mesma e dos precursores glicogênicos do sangue, rigorosamente controlada por hormônios.

Conforme relatam estudos em humanos, a diabetes está relacionada com o estresse oxidativo, pois o metabolismo de glicose e o aumento de sua concentração no sangue e nos tecidos são importantes causadores de estresse oxidativo celular em pacientes diabéticos (GIUGLIANO *et al.*, 1995; MIYATA *et al.*, 1999; TESHAMARIAN & COHEN, 1992) por elevar desproporcionalmente a formação de EROs ao aumentar a taxa de oxidação da glicose. A resistência à insulina também eleva a produção de EROs pelas mitocôndrias (NICHIGAKI *et al.*, 2010). Existem diversas hipóteses tentando explicar como o estresse oxidativo celular interfere na patogenia da diabetes. Baynes (1991) e West (2000) citaram que inflamações devido aos problemas circulatórios em pacientes diabéticos, como a aterosclerose, aumentariam o estresse oxidativo, pois a maior presença de células polimorfonucleares e monócitos durante o processo de fagocitose, produziriam maiores quantidades de peróxido de hidrogênio (BAYNES, 1991; WEST, 2000). Johnstone *et al.* (1993) sugeriram que a hiperglicemia interfere na produção de fatores de relaxamento do endotélio dos vasos sanguíneos, o que agravam os quadros de doenças vasculares em pacientes diabéticos. Todavia, mais estudos são necessários para desvendar os mecanismos de ação do estresse oxidativo sobre a diabetes e a resistência à insulina.

Quando há o desequilíbrio entre a produção de EROs e as defesas antioxidantes do organismo, resultando em processos deletérios na célula, chamamos de estresse oxidativo (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2001; RIBEIRO & GONZALÉZ, 2003; NASCIMENTO, 2012). EROs é o termo que designa moléculas reativas e radicais livres derivados do metabolismo do oxigênio (FERREIRA, 2007), que se forma constantemente e faz parte do metabolismo basal celular (VISIOLI *et al.*, 2000). Os radicais livres apresentam um elétron desemparelhado em sua orbital mais externa, conferindo a eles reatividade e instabilidade, o que favorece sua interação com outras moléculas (NASCIMENTO, 2012). Eles podem ser produzidos na mitocôndria, retículo endoplasmático, lisossomos, membrana celular ou nos peroxissomos (PARKE & PARKE, 1995), porém, a mitocôndria, devido a sua alta taxa de consumo de oxigênio na geração de ATP, produz mais EROs do que qualquer outra estrutura celular (DAVIS *et al.*, 1982; WOODS *et al.*, 1998). Estas moléculas reativas, na tentativa de se estabilizarem, ligam-se a outras moléculas por meio de reações de óxido-redução, levando

a formação de mais radicais livres. Entretanto, se o organismo possui eficiente sistema antioxidante, as EROs não serão preocupantes (VISIOLI *et al.*, 2000).

Uma substância qualquer pode ser definida como um agente antioxidante quando está presente em baixas concentrações em relação a um substrato oxidável, mas é capaz de retardar ou inibir a oxidação deste de forma eficaz (SIES & STAHL, 1995; NASCIMENTO, 2012). Os antioxidantes podem existir na forma enzimática ou não enzimática; atuar de forma preventiva, interceptadora, reparadora ou ainda por sua produção endógena ou exógena (FERREIRA, 2007). A forma preventiva atua evitando nova formação de EROs. Os interceptadores reagem diretamente com as EROs, transformando-as em substâncias menos reativas. A forma reparadora dos antioxidantes age nos danos causados à molécula de DNA e reconstruindo membranas celulares lesadas (BIANCHI, 1999).

Os antioxidantes endógenos apresentam mecanismos de defesa que regulam rigorosamente o acúmulo de EROs. Eles são capazes de diminuir e prevenir a oxidação das moléculas, porém pequenas variações nas concentrações de moléculas reativas são necessárias para melhorar a ação imune e inflamatória (SORDILLO & RAPHAEL, 2013). Quando em baixas concentrações, são necessários EROs para que os processos relacionados à resposta imune e à inflamação desempenhem função importante na regulação do *tônus* vascular, o qual é necessário para aumentar o fluxo sanguíneo em áreas onde existam infecções (SORDILLO & RAPHAEL, 2013).

Os antioxidantes enzimáticos intracelulares, como a superóxido dismutase (SOD) e a glutathione peroxidase (GSH-Px) contribuem para a defesa oxidativa catalisando a redução de peróxido de hidrogênio e lipídeos, podendo ser consideradas marcadores de estresse oxidativo (TUZUN *et al.*, 2002).

A SOD é uma metaloenzima essencial para as hemácias, sendo uma das mais efetivas enzimas antioxidantes intracelulares. Nos mamíferos existem três formas de SOD: ligada ao zinco e ao cobre (CuZnSOD), que está localizada no citoplasma; ligada ao manganês (MnSOD), localizada na mitocôndria e a SOD que se encontra no meio extracelular (EC-SOD) que é semelhante a CuZnSOD, porém contém proteína. Ela catalisa a dismutação de O_2^- para H_2O_2 , que é uma substância menos reativa, durante a auto-oxidação da hemoglobina (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2001).

A GSH-Px é um detoxificador celular, sua ação ocorre juntamente com a da SOD, pois ela transforma H_2O_2 produzido pela SOD em água. Além deles, existem os antioxidantes não enzimáticos, como a vitamina E e o ácido úrico (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2001). O ácido úrico apresenta potentes propriedades antioxidantes e poderia amenizar a geração de

EROs. Somente a partir dos anos 80 foi demonstrada a sua ação efetiva nos sistemas biológicos, capaz de proteger o DNA e lipídios de EROs. A alta polaridade deste composto restringe sua atividade ao meio aquoso. Em humanos, indivíduos com aterosclerose podem apresentar nível elevado de ácido úrico no sangue, que é indicativo da existência de um mecanismo compensatório encontrado pelo organismo para controlar o estresse oxidativo (LARSON, 1997; NIETO *et al.*, 2000). Desta forma, esse antioxidante pode ser protetor contra o envelhecimento e também sobre a função cardíaca, vascular e das células neuronais (STOCKER & KEANEY, 2004). Um estudo realizado com atletas demonstrou que o ácido úrico conferiu efeitos antioxidantes sobre os radicais livres *in vivo*. As necessidades energéticas aumentadas, características do exercício vigoroso, regulam várias vias metabólicas, incluindo a via da enzima adenilato ciclase (ou mioquinase no músculo) que é responsável pela conversão do ATP em AMPc. Enquanto o ATP é usado para energia, o AMP é degradado à ácido úrico. Paradoxalmente, o ácido úrico também pode fornecer efeitos de proteção antioxidante no sistema cardiovascular quando seus níveis séricos estão normais (SCHNEIDER *et al.*, 2009).

A vitamina E é constituída principalmente por quatro tocoferóis, e secundariamente por quatro tocotrienóis, sendo o α -tocoferol o mais ativo (THERIAULT *et al.*, 1999), abundante na natureza, sendo lipossolúvel de membrana, fazendo com que haja proteção desta de componentes oxidativos (HERDT & STOWE, 1991). Estudos em medicina humana demonstram que ela tem grande impacto na prevenção de doenças crônicas associadas ao estresse oxidativo. Devido à limitada transferência placentária em humanos da vitamina E durante a gestação (DEBIER, 2005), na diabetes gestacional, o feto se desenvolve em um ambiente intrauterino desfavorável (MENEZES, 1999). Desta forma, esta substância antioxidante é usada para prevenir complicações na gestação, como dificuldades na absorção de gorduras, a medida em que promove o aumento da sensibilidade à insulina (JUNIOR, 2009), devido à sua capacidade de quelar EROs, interrompendo a peroxidação lipídica, neutralizando os radicais lipídicos peroxila, produzindo hidroperóxidos e radical tocoferoxila (MIKI *ET AL.*, 1987; BURTON & INGOLD, 1981; HALLINWELL, 2001). Estas substâncias agem como doadores de H para o radical peroxila, interrompendo a reação em cadeia. Cada tocoferol pode reagir com até dois radicais peroxila (BARREIROS *et al.*, 2006). Em ovinos, apesar de satisfatória transferência via placenta de vitamina E para o feto, bem como sua deposição tecidual nos cordeiros nascidos de fêmeas prenhes suplementadas (CAPPER *et al.*, 2005), em relação a maior sensibilidade à insulina nos casos de toxemia da prenhez, a atuação

da vitamina E ainda é desconhecida apesar dela ser administrada com o intuito de minimizar os danos causados pelo estresse oxidativo (LEBLANC *et al.*, 2002).

A capacidade de redução do ferro plasmático (HRFP) é um teste descrito por Benzie (1996), e também uma forma de mensurar o quão antioxidante é um organismo. Este teste possui correlação com as concentrações de albumina, ácido úrico e vitamina E circulantes. O TBARs é uma outra forma de se mensurar o estresse oxidativo. Ele representa uma estimativa da quantidade final de produtos obtidos pela oxidação de gorduras, incluindo o malondialdeído (MDA). Desta forma, O TBARs mostra a peroxidação de gorduras, sendo um bom indicador geral de estresse oxidativo quando o teste é realizado com amostras de plasma (ARMSTRONG & BROWNE, 1994). Resultados aumentados no TBARs indicam existência de estresse oxidativo celular importante (HALLIWELL & CHIRICO, 1993). O *status* oxidante total (TAS) é um teste para mensurar o equilíbrio entre os agentes pró-oxidantes e os antioxidantes no plasma (GHISELLI *et al.*, 2000; CASTILLO *et al.*, 2006).

Distúrbios no equilíbrio entre a produção de EROs e as defesas antioxidantes do organismo podem resultar em danos substanciais aos tecidos, gerando peroxidação de lipídios, oxidação de proteínas, agressões a carboidratos e ao DNA celular. Se a condição persistir, o excesso de EROs pode levar à perda da função normal da membrana e até à morte celular. O estresse oxidativo gerado pelas grandes quantidades de EROS produzidos, pode levar à quadros de inflamação crônica, degenerações e contribuir para a patogênese de várias doenças (SORDILLO & RAPHAEL, 2013).

Os neonatos são especialmente predispostos ao estresse oxidativo celular devido à rápida perfusão sanguínea para os tecidos e consequente exposição a grandes concentrações de oxigênio imediatamente após o nascimento (FRANK, 1985). Além disso, possuem as defesas antioxidantes do organismo reduzidas, como concentrações de SOD nas hemácias e de agentes antioxidantes plasmáticos, o sistema ainda estará imaturo, facilitando a ocorrência de infecções, de inflamações e de elevada produção de radicais livres tóxicos (SAUGSTAD, 2003). Todas essas condições, somadas a maior atividade metabólica nesta fase, causam aumento na produção de EROs, levando ao quadro de estresse oxidativo.

3 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo teve aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA-FMVZ/USP) sob o número 4595031115.

3.1 INSTALAÇÕES

Os animais ficaram alocados em baias coletivas abrigadas de sol e de chuva, localizadas nas dependências do Centro de Pesquisas em Doenças Nutricionais e Metabólicas (CPDNM) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP).

3.2 ANIMAIS

3.2.1 Manejo das Ovelhas

Foram utilizados 28 cordeiros, 15 machos e 13 fêmeas, mestiços, hípidos, produtos de 20 ovelhas, meio sangue Dorper e Santa Inês, que foram submetidas a protocolo de sincronização de estro com posterior monta natural assistida. Após confirmação da prenhez, as ovelhas foram distribuídas em dois grupos de 10 animais cada, para comporem os grupos vitamina E de produto não comercial e controle. As ovelhas do grupo vitamina E receberam no 108º dia de gestação 60 UI de vitamina E (alfa-tocoferol)/kg de peso vivo (PV) de produto não comercial e formulado especialmente para a condução desse estudo, enquanto as ovelhas do grupo controle receberam, no mesmo momento, volume equivalente de veículo oleoso.. Todas as injeções foram aplicadas pela via intramuscular profunda, entre os músculos semitendinoso e semimembranoso.

Durante todo o período gestacional, as ovelhas permaneceram em baias coletivas e foram alimentadas com dieta elaborada na proporção de 70% de volumoso e 30% de concentrado. O volumoso era composto por feno da gramínea *coast cross*, cujos valores de matéria seca e de proteína bruta ficaram em média, durante todo o período experimental, ao redor de 88% e 13%, respectivamente. O concentrado comercial utilizado era o Qualicorte 18 (Socil[®]) e o suplemento mineral oferecido foi o (Ovifós 65 Integral Mix[®]) na quantidade de 10g/dia/animal, ofertando, portanto, o equivalente a 3% do PV em MS por ovelha.

3.2.2 Manejo dos Cordeiros

No decorrer dos partos eutócicos, as ovelhas foram acompanhadas bem como os neonatos, os quais, após mamarem o colostro, foram pesados, tiveram seus parâmetros vitais avaliados, foram identificados com colar feito de fio de policloreto de vinila (PVC) verde, quando cordeiro de ovelha que recebeu vitamina E, ou vermelho para cordeiros de ovelhas do grupo controle. O umbigo foi cauterizado com iodo a 5% duas vezes ao dia, semanalmente cada neonato foi pesado e o escore de condição corporal foi determinado. Os cordeiros permaneceram com suas mães durante todo período experimental e foram amamentados pelas as mesmas. Quando necessário, devido à falta de habilidade materna, alguns cordeiros receberam leite em pó reconstituído na primeira semana e posteriormente sucedâneo comercial, ambos três vezes ao dia, diminuindo-se esta frequência conforme os cordeiros iniciaram a ingestão de feno e ração.

3.3 MÉTODOS

A escolha dos cordeiros para o experimento baseou-se no tipo de gestação (gemelar ou única), no gênero (macho ou fêmea) e no grupo pertencente as progenitoras (vitamina E ou controle). Desta forma, o delineamento utilizado foi o de blocos casualizado com planejamento fatorial 2X2, em que foram considerados dois fatores com dois tratamentos, cordeiros de ovelhas que receberam ou não vitamina E e cordeiros que receberam ou não vitamina E na dosagem de 60 UI/kg PV (ANUGU *et al.*, 2013) pela via parenteral até 24 horas (h) após o nascimento, distribuindo os neonatos em quatro grupos:

-EE: Cordeiros que receberam vitamina E provenientes de ovelhas que receberam vitamina E (60 UI/kg PV) (n=8);

-EC: Cordeiros que receberam veículo oleoso (controle) nascidos de ovelhas que receberam vitamina E (n=8);

-CC: Cordeiros que receberam veículo oleoso (controle) produtos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação (controle) (n=6);

-CE: Cordeiros que receberam vitamina E nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso (n=6).

Estabelecidos os grupos, coletou-se por punção da veia jugular externa sangue em dois tempos: no segundo dia de vida, o tempo zero (T0), e no 28º dia, denominado tempo 1 (T1). Por meio de tubos com sistema à vácuo sem anticoagulante para obtenção de soro;

heparinizado para obtenção de plasma e de papa de hemácia, com EDTA para obtenção de sangue total e com fluoreto de sódio para obtenção de plasma. Devido ao peso dos neonatos, estipulou-se como volume máximo para coleta de 12 mL no T0 e 20 mL no T1, para que, deste modo, não houvesse comprometimento da vitalidade dos cordeiros.

Após a coleta, as amostras de plasma fluoretado e de plasma de EDTA foram centrifugadas a 1900G por 5 minutos e o soro a 1900G por 10 minutos em centrífuga da marca CELM[®], modelo LS-3 Plus, e então foi realizada a pipetagem apenas do plasma e do soro, descartando-se o restante da amostra. Subsequentemente, o material pipetado foi aliquoteado e acondicionado em microtubos plásticos (Eppendorfs[®]), identificados e mantidos em freezers à -20°C ou à -80°C, dependendo das análises a serem realizadas.

A separação do plasma de heparina das hemácias foi executada após a centrifugação a 1900G à 4°C por 10 minutos em centrífuga refrigerada da marca SORVALL[®], modelo Legend RT. A lavagem das hemácias foi executada com solução tampão de fosfato de acordo com Nascimento, (2012), a fim de que fossem armazenadas em microtubos plásticos (Eppendorfs[®]) e mantidas em freezer à -80°C.

3.3.1 Teste de Tolerância à Glicose

Para detecção da sensibilidade à insulina dos cordeiros, aos 28 dias de vida os animais foram submetidos ao teste de tolerância à glicose (TTG). A partir dos dados obtidos, foi possível obter os valores de RQUICKI e de RQUICK BHB, sendo estes dois últimos também utilizados em medicina humana para o mesmo intuito. Os neonatos foram pesados em balança digital e mantidos em jejum alimentar e hídrico por 2 horas. As regiões cervical lateral direita e esquerda passaram por tricotomia com posterior antissepsia e fixação de cateter 18G na veia jugular externa de um dos lados, cuja finalidade foi administrar, via intravenosa, dose de 0,18g/kg/cordeiro de glicose 50% em *bolus* e, no outro lado, realizada a punção 12 tempos: - 15, 0, 2, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos, conforme descrito por Long *et al.* (2015), para a determinação das concentrações de glicose, insulina, AGNEs e BHB para cada tempo.

O RQUICKI (Revised Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) e o RQUICK BHB foram obtidos de maneira mais simples, a partir da fórmula adaptada e descrita por De Koster & Opsomer (2013), que utiliza as concentrações de AGNE, BHB, insulina e glicemia mensuradas nos momentos experimentais supracitados (T0, T1 e no TTG), conforme as fórmulas abaixo:

$$\text{RQUICKI} = \frac{1}{[\log(\text{glicose}) + \log(\text{insulina}) + \log(\text{AGNE})]}$$

$$\text{RQUICKI BHB} = \frac{1}{[\log(\text{glicose}) + \log(\text{insulina}) + \log(\text{AGNE}) + \log(\text{BHB})]}$$

Para que os resultados obtidos das concentrações de BHB, dos AGNEs, da insulina e da glicose durante o TTG pudessem ser avaliados, foi empregada a área abaixo da curva (AUC), obtida pelo método trapezoidal para cada variável analisada. Este método tem sido amplamente usado em estudos metabólicos nos últimos anos tanto para humanos quanto para animais (TAI, 1994).

3.3.2 Análises Laboratoriais

Para avaliação do perfil bioquímico dos neonatos, utilizou-se o soro acondicionado à -20°C e foram determinadas em analisador bioquímico da marca Randox[®], modelo RX Daytona[®], exceto a variável ácido úrico, cuja avaliação foi no analisador bioquímico LABMAX 240 da marca LABTEST[®]. Também foram determinadas as atividades séricas de creatininoquinase (CK), da aspartato aminotransferase (AST) e da gamaglutamil transferase (GGT). O status antioxidante total (TAS) foi analisado no soro armazenado à -80°C. As concentrações de glicose, ácidos graxos não esterificados (AGNE) e de betahidroxibutirato (BHB) foram analisadas no plasma fluoretado conservado à -20°C. A habilidade de redução férrica plasmática (HRFP), as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (*thiobarbituric acid reactive substances* - TBARs) e as concentrações das vitaminas D e E foram analisadas utilizando-se o plasma com EDTA armazenado à -80°C. Nas amostras de papa de hemácia mantidas a essa mesma temperatura, foram analisadas as atividades da superóxido dismutase (SOD) e da glutathione peroxidase (GPx).

3.3.3 Proteína Total

A concentração sérica de proteína total (PT) foi determinada pelo método do biureto, descrito por Weichselbaum (1946) em analisador bioquímico automático Randox, modelo RX Daytona[®] por meio do *kit* comercial TP 4001 da marca Randox[®].

3.3.4 Albumina

Pelo método do verde bromocresol, descrita por Doumas *et al* (1971), determinou-se a concentração sérica de albumina utilizando-se kit comercial AB 3800 da marca Randox[®].

3.3.5 Ureia

A concentração sérica de ureia foi analisada a partir da técnica descrita por Talke e Schubert (1965), utilizando-se kit comercial UR 3825 da marca Randox[®].

3.3.6 Creatinina

Utilizando-se a descrição de Bartels e Bohmer (1972), a concentração sérica de creatinina foi determinada através do método colorimétrico e analisada por meio de kit comercial CR 3814 da marca Randox[®].

3.3.7 Triglicérides

A concentração sérica de triglicerídes totais foi determinada pelo método colorimétrico após sua hidrólise com lipases, conforme descrito por Bucola e David (1973), através do kit comercial TR 3823 da marca Randox[®].

3.3.8 Colesterol

O colesterol sérico foi determinado utilizando-se o kit comercial CH 3810 da marca Randox[®] pelo método de hidrólise enzimática e oxidação, descrito por Abell et al. (1952).

3.3.9 Cálcio Total

Mediante técnica descrita por Michaylova e Ilkova (1971), a concentração sérica de cálcio total foi determinada por meio de kit comercial CA 3871 da marca Randox[®].

3.3.10 Creatina Quinase (CK)

A atividade enzimática da creatina fosfoquinase (CK) foi analisada de acordo com metodologia descrita por Stein (1985), em analisador bioquímico automático Randox[®], modelo RX Daytona[®], mediante o kit comercial CK 110 de mesma marca.

3.3.11 Aspartato Aminotransferase (AST)

Por metodologia de Wroblewski e Ladue (1956), a atividade enzimática da aspartato aminotransferase (AST) foi identificada por meio de kit comercial AS 3804 da marca Randox[®].

3.3.12 Gama Glutamyltransferase (GGT)

A atividade enzimática da gama glutamil transferase (GGT) foi determinada de acordo com o método colorimétrico descrito por Szasz (1974), utilizando-se kit comercial GT 3817 da marca Randox[®].

3.3.13 *Status* Antioxidante Total

O status oxidante total (TAS) foi analisado por meio de kit comercial NX 2332 da marca Randox[®], de acordo com a técnica descrita por Miller *et al* (1993).

3.3.14 Glicose

A concentração de glicose plasmática foi determinada pelo método colorimétrico livre de desproteínização, através do kit comercial (GL 3815) da marca Randox[®], de acordo com a técnica descrita por Barham e Trinder (1972).

3.3.15 Ácidos Graxos Não Esterificados (AGNE)

A determinação da concentração plasmática de ácidos graxos não esterificados (AGNE) foi realizada por meio de método colorimétrico através do kit comercial FA 115 da marca Randox[®], de acordo com a metodologia descrita por Matsubara *et al* (1983).

3.3.16 Betahidroxibutirato (BHB)

Os teores de betahidroxibutirato (BHB) foram determinados por método cinético enzimático por meio do kit comercial RB 1007 da marca Randox[®], de acordo com a técnica descrita por McMurray *et al* (1984).

3.3.17 Superóxido Dismutase (SOD) e Glutathione Peroxidase (GSH-Px)

As atividades da superóxido dismutase (SOD) e da glutathione peroxidase (GSH-Px) foram identificadas à partir da papa de hemácias na diluição de 200µL, de acordo com as técnicas descritas por Woolliams *et al* (1983) e Paglia e Valentine (1967), respectivamente, mediante os kits comerciais SD 125 e RS 504/505, na devida ordem, da marca Randox[®].

3.3.18 Ácido Úrico

A concentração sérica de ácido úrico foi determinada por meio de kit comercial Ácido Úrico (TBHBA) FS da marca Diasys[®], através da técnica do teste fotométrico enzimático usando ácido 2,4,6-tribromo-3-hidroxibenzoico (TBHBA), no analisador bioquímico LABMAX 240, da marca LABTEST[®], de acordo com a técnica descrita por Fossati (1980).

3.3.19 Cálcio Iônico

A determinação do cálcio iônico foi realizada no soro coletado em frascos com sistema à vacuo (Vacuntainer[®]) sem anticoagulante, apenas com indutor de coágulo. Após a centrifugação da amostra, utilizando-se o método de eletrodo seletivo em analisador de eletrólitos automático Cobas b 121 da Roche[®], executou-se a análise do cátion.

3.3.20 Cortisol

A concentração sérica de cortisol foi determinada por meio de ensaio imunométrico por quimioluminescência com enzima marcada em fase sólida, através de kit comercial (IMMULITE/IMMULITE 1000 Cortisol), no aparelho Immunoassay Analyzer, Enzyme, Immulite 1000- Siemens[®], de acordo com Coetzee *et al.* (2007).

3.3.21 Insulina

A concentração de insulina sérica foi identificada através de ensaio imunométrico por quimioluminescência com enzima marcada em fase sólida, por meio de kit comercial (IMMULITE/IMMULITE 1000 Insulin), no aparelho Immunoassay Analyzer, Enzyme, Immulite 1000- Siemens[®].

3.3.22 Habilidade de Redução Férrica Plasmática (HRFP)

A habilidade de redução férrica plasmática (HRFP) foi avaliada conforme metodologia descrita por Benzie e Strain (1996) e a leitura das amostras foi realizada em cubetas de plástico no espectrofotômetro E-225-D da marca CELM[®].

3.3.23 Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS)

Por meio de kit comercial (TBARS Assay kit) da marca Cayman[®] de acordo com metodologia descrita por Yagi (1998), a concentração das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) foi analisada e foi executada a leitura da placa de ELISA com as amostras no aparelho Elx 808 da marca Biotek[®].

3.3.24 Vitamina E

As concentrações plasmáticas da vitamina E foi determinada pelo método de cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas tipo triplo quadrupolo (CL-MS/MS). Essas análises foram realizadas respeitando-se as recomendações de Midttum & Ueland (2011).

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados utilizando-se o pacote estatístico *STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM* (SAS Inst. Inc., Cary, NC). Inicialmente, os dados foram avaliados em relação à presença de informações discrepantes, os chamados *outliers*, e à normalidade dos resíduos (Shapiro-Wilk). Quando a premissa de normalidade não foi atendida, a transformação logarítmica ou pela raiz quadrada foi realizada a fim de se trabalhar com dados com distribuição normal.

Os dados de bioquímica sérica, PVe ECC foram analisados de acordo com o Proc Mixed para modelos mistos, tendo os dias pós-parto de coleta (2 e 28 dias para bioquímica; 0, 2, 7, 14, 28 e 30 dias para peso vivo; 7, 14, 21 e 28 para o escore de condição corporal e 2, 7, 14, 21, 28 e 30 para o ganho de peso) como medidas repetidas no tempo. Para as análises, dentre as 15 diferentes estruturas de covariância testadas, a que melhor se ajustou ao modelo estatístico foi escolhida baseado no menor valor do critério de informação Akaike corrigido (AICC) (WANG & GOONEWARDENE, 2004).

O modelo incluiu efeitos fixos de administração na ovelha, administração no cordeiro, interação ovelha*cordeiro, bem como as respectivas interações duplas e triplas com o fator tempo. A covariável representada pelo número de produtos ao parto formada em função de partos simples, gêmeares ou triplos também foi incluída no modelo como efeito fixo. Na presença de interação entre os demais fatores com o tempo, a decomposição dos efeitos de tratamento dentro de cada tempo foi realizada utilizando o comando Slice do SAS.

Para os dados de área sob a curva (AUC) de BHB, glicose, AGNEs, insulina, RQUICK e RQUICK BHB realizados durante o teste de tolerância a glicose, foi utilizado o mesmo modelo estatístico (plot principal), porém mais simples, uma vez que não foram analisados como medidas repetidas no tempo.

Para todos os testes realizados foi adotado o nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

Os resultados estão apresentados por meio de tabelas e gráficos.

O efeito da vitamina E no cordeiro nascido de ovelha suplementada aos 108 dias de gestação será chamado de efeito ovelha, apesar de ser avaliado no cordeiro. Assim, obtivemos 16 cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso (controle) e 12 cordeiros que nasceram de ovelhas suplementadas com vitamina E.

O efeito da vitamina E no cordeiro que recebeu vitamina E com 24 horas de vida, será chamado de efeito cordeiro. Independente da suplementação da ovelha, 14 cordeiros receberam veículo oleoso (controle) e 14 cordeiros receberam vitamina E.

Quando não foi evidenciada interação dos efeitos ovelha*cordeiro*tempo ou ovelha*cordeiro, os dados foram agrupados passando a serem considerados independentes.

4.1 Cálcio Total

A concentração sérica média de cálcio total está representada na tabela 1. O gráfico 1 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,5963$), cordeiro*tempo ($P=0,3923$), ovelha*tempo ($P=0,6786$) e ovelha*cordeiro ($P=0,6597$) para o cálcio total durante o estudo. Todavia, verificou-se efeito de tempo ($P<0,0001$), indicando diferença nos valores médios entre dois e 28 dias de idade.

Tabela 1 - Valores médios da concentração sérica de cálcio total (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

Anemia E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2016						PROBABILIDADE			
IDADE (dias)	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA n=28	EPM	OV ³	COR ⁴	INT ⁵
	controle	tratado	controle	tratado					
	n=16	n=12	n=14	n=14					
2	2,995	3,096	3,028	3,063	3,045	0,05000	0,3197	0,7366	0,5224
28	2,598	2,639	2,663	2,574	2,619	0,05104	0,6843	0,3854	0,9203
MÉDIA	2,796	2,868	2,846	2,818	2,843	0,05074	0,3247	0,7024	0,6597

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida.

GRÁFICO 1 - Valores da média geral com respectivo erro padrão da média (EPM) para a concentração sérica de cálcio total (mmol/L) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.2 Cálcio Iônico

Na tabela 2 encontram-se os valores médios da concentração sérica de cálcio iônico. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,6760$), ovelha*tempo ($P=0,4207$), ovelha*cordeiro ($P=0,4010$) para o cálcio iônico durante o estudo, entretanto houve efeito de interação cordeiro*tempo ($P=0,0497$), mostrando que a suplementação de vitamina E no cordeiro, independentemente da ovelha ter sido suplementada com vitamina E na gestação, reduziu a concentração de cálcio iônico sérico aos 28 dias de idade (gráfico 2).

Tabela 2 - Valores médios da concentração sérica de cálcio iônico (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

IDADE (dias)	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MED	EPM	PROBABILIDADE		
	controle n=16	tratado n=12	controle n=14	tratado n=14			OV ³	COR ⁴	INT ⁵
2	1,3019	1,3522	1,2813	1,3728	1,327	0,0316	0,434	0,161	0,517
28	1,2001	1,2018	1,2165	1,1854	1,201	0,0172	0,963	0,376	0,522
MÉDIA	1,2510	1,2770	1,2489	1,2791	1,270	0,0244	0,538	0,474	0,401

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 2 - Valores da média geral com respectivo erro padrão da média (EPM) para a concentração sérica de cálcio iônico (mmol/L) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.3 Proteína Total

Na tabela 3, são apresentados os valores médios para a concentração sérica de proteína total. No gráfico 3 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos EPMS. Não foram verificados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,9633$), cordeiro*tempo ($P=0,2019$), ovelha*tempo ($P=0,2912$) e ovelha*cordeiro ($P=0,7740$) para a proteína total

durante o estudo. Todavia, observou-se efeito de tempo ($P<0,0001$) indicando diferença nos valores entre dois e 28 dias.

Tabela 3 - Valores médios da concentração sérica de proteína total (g/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

Tabela 2. Probabilidade de ocorrência de doenças infecciosas e parasitárias em ovinos e caprinos, segundo a idade, o sexo e o estado de saúde, em São Paulo, 2018							PROBABILIDADE		
IDADE (dias)	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA n=28	EPM	OV ³	COR ⁴	INT ⁵
	controle	tratado	controle	tratado					
	n=16	n=12	n=14	n=14					
2	54,870	56,492	54,8061	56,556	55,6809	1,032	0,437	0,4024	0,878
28	50,086	48,573	50,3561	48,303	49,3295	1,045	0,474	0,3322	0,795
MÉDIA	52,478	52,533	52,5811	52,430	52,5912	1,040	0,971	0,9186	0,774

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 3 - Valores da média geral com respectivo erro padrão da média (EPM) para a concentração sérica de proteína total (g/L) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.4 Ureia

Na tabela 4, são apresentados os valores médios da concentração sérica de ureia, enquanto que no gráfico 4 são ilustrados os valores das médias gerais e os EPMs dos grupos de

tratamento nos momentos experimentais. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,7940$), ovelha*tempo ($P=0,9991$), cordeiro*tempo ($P=0,2868$) e interação ovelha*cordeiro ($P=0,7577$); contudo, verificou-se efeito de tempo ($P<0,0001$).

Tabela 4 - Valores médios da ureia (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

IDADE (dias)	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA n=28	EPM	PROBABILIDADE		
	controle	tratado	controle	tratado			OV ³	COR ⁴	INT ⁵
	n=16	n=12	n=14	n=14					
2	9,1636	8,8425	9,6161	8,3900	9,0030	0,6637	0,8110	0,3650	0,7308
28	4,0795	3,7568	3,7949	4,0414	3,9182	0,1333	0,2418	0,3678	0,8689
MÉDIA	6,6215	6,2997	6,7055	6,2157	6,5315	0,3985	0,6387	0,4762	0,7577

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 4 - Valores da média geral com respectivo erro padrão da média (EPM) para a concentração sérica de ureia (mmol/L) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.5 Glicose

Na tabela 5, são apresentados os valores médios para a concentração plasmática de glicose. Os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média estão ilustrados no gráfico 5. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,6798$), cordeiro*tempo ($P=0,8599$), ovelha*tempo ($P=0,7827$), ovelha*cordeiro ($P=0,5902$) para a glicose durante o presente estudo, porém houve efeito principal de tempo ($P<0,0001$).

Tabela 5 - Valores médios da glicose (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

PROBABILIDADE									
OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA	EPM	OV ³	COR ⁴	INT ⁵	
IDADE	controle	tratado	controle	tratado					
(dias)	n=16	n=12	n=14	n=14					n=28
2	7,7738	7,5574	7,5571	7,7741	7,6656	0,09582	0,2712	0,2698	0,8651
28	6,1304	6,0661	6,0384	6,1581	6,0982	0,2560	0,9011	0,8171	0,6227
MÉDIA	6,9521	6,8117	6,7977	6,9661	6,8532	0,17591	0,6116	0,5428	0,5902

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 5 - Valores da média geral com respectivo erro padrão da média (EPM) para a concentração sérica de glicose (mmol/L) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.6 Albumina

Os valores médios da concentração sérica média de albumina são mostrados na tabela 6. Os valores das médias gerais com os respectivos EPMs para os grupos de cordeiros tratados com vitamina e controle estão ilustrados no gráfico 6. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,8636$), cordeiro*tempo ($P=0,2424$), ovelha*tempo ($P=0,3826$) e ovelha*cordeiro ($P=0,8752$) para a albumina durante o estudo. Entretanto, foi observado efeito de tempo ($P<0,0001$).

Tabela 6 - Valores médios da albumina (g/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

IDADE (dias)	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA	EPM	PROBABILIDADE		
	controle n=16	tratado n=12	controle n=14	tratado n=14			OV ³	COR ⁴	INT ⁵
2	24,5911	25,331	24,636	25,286	24,9609	0,433	0,399	0,458	0,8090
28	30,7577	30,201	31,028	29,930	30,4793	0,444	0,534	0,223	0,9911
MÉDIA	27,6744	27,766	27,832	27,608	27,6429	0,438	0,853	0,650	0,8752

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 6 - Valores da média geral com respectivo erro padrão da média (EPM) para a concentração sérica de albumina (g/L) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.7 Creatinina

Os valores médios da concentração sérica de creatinina estão representados na tabela 7. O gráfico 8 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos EPMs dos grupos tratado e controle. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,4847$), ovelha*tempo ($P=0,7897$), cordeiro*tempo ($P=0,6405$), ovelha*cordeiro ($P=0,2026$) e de tempo ($P=0,3694$).

Tabela 7 - Valores médios da creatinina ($\mu\text{mol/L}$) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

IDADE (dias)	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA	EPM	PROBABILIDADE		
	controle	tratado	controle	tratado			OV ³	COR ⁴	INT ⁵
	n=16	n=12	n=14	n=14	n=28				
2	64,7722	57,2918	59,8210	62,2430	61,0320	1,7053	0,0391	0,4862	0,0858
28	68,3087	59,2132	63,9647	63,5572	63,7610	2,4779	0,0799	0,9353	0,7325
MÉDIA	66,5404	58,2525	61,8929	62,9001	61,6938	2,0916	0,0089	0,7407	0,2026

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 7 - Valores da média geral com respectivo erro padrão da média (EPM) para a concentração sérica da creatinina ($\mu\text{mol/L}$) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.8 Aspartato Aminotransferase (AST)

Na tabela 8, são mostrados os valores da atividade média da aspartato aminotransferase (AST). No gráfico 8 são ilustrados os valores das médias gerais com os respectivos EPMS para os grupos tratado e controle nos momentos experimentais. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,3653$), cordeiro*tempo ($P=0,4562$), ovelha*tempo ($P=0,3300$), ovelha*cordeiro ($P=0,1175$) para a AST durante o experimento, porém, houve efeito de tempo ($P= 0,0036$).

Tabela 8 - Valores médios de atividade da AST (UI/L 30°C) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

Ovelha (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2016							PROBABILIDADE		
IDADE (dias)	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA n=28	EPM	OV ³	COR ⁴	INT ⁵
	controle	tratado	controle	tratado					
	n=16	n=12	n=14	n=14					
2	64,6629	53,3699	67,0052	51,0276	59,0164	3,4391	0,1139	0,0290	0,1407
28	47,7797	44,6610	51,0902	41,3505	46,2204	2,3185	0,5100	0,0481	0,5508
MÉDIA	56,2213	49,0155	59,0477	46,1891	52,1479	2,8788	0,0911	0,0036	0,1175

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 8 - Valores da média geral com respectivo erro padrão da média (EPM) para a atividade da AST (UI/L 30°C) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.9 Gama Glutamil Transferase (GGT)

Na tabela 9, são mostrados os valores médios para a atividade da gama glutamil transferase (GGT). Não foi observado efeito de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,6631$), cordeiro*tempo ($P=0,5983$), ovelha*tempo ($P=0,3901$), ovelha*cordeiro ($P=0,6576$) para a GGT durante o estudo, todavia houve efeito de tempo ($P<0,0001$), ilustrado no gráfico 9.

Tabela 9 - Valores médios de atividade da GGT (UI/L 30°C) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

Ovelha (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018							PROBABILIDADE		
IDADE (dias)	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA n=28	EPM	OV ³	COR ⁴	INT ⁵
	controle	tratado	controle	tratado					
	n=16	n=12	n=14	n=14					
2	1081,04	1387,86	1330,59	1138,30	1234,5	170,58	0,3824	0,5812	0,6325
28	53,66	46,68	51,40	48,93	50,17	20,32	0,8654	0,9521	0,7709
MÉDIA	567,35	717,27	691,00	593,62	662,79	95,45	0,3851	0,5710	0,6576

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 9 - Valores da média geral com respectivo erro padrão da média (EPM) para a atividade da GGT (UI/L 30°C) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.10 Colesterol

Na tabela 10 encontram-se os valores médios para a concentração sérica de colesterol. Os valores das médias gerais com os respectivos EPM estão ilustrados no gráfico 10. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,4399$), cordeiro*tempo ($P=3283$), ovelha*tempo ($P=0,0666$), ovelha*cordeiro ($P=0,8832$) para os teores de colesterol durante o estudo, entretanto houve efeito de tempo ($P<0,0001$).

Tabela 10 - Valores médios da concentração do colesterol (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

							PROBABILIDADE		
IDADE (dias)	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA	EPM	OV ³	COR ⁴	INT ⁵
	controle	tratado	controle	tratado					
	n=16	n=12	n=14	n=14	n=28				
2	2,6947	2,8034	2,7198	2,7783	2,7490	0,09495	0,574	0,762	0,269
28	4,6259	3,8727	4,4454	4,0531	4,2493	0,20640	0,081	0,352	0,704
MÉDIA	3,6603	3,3380	3,5826	3,4157	3,4630	0,15068	0,167	0,469	0,883

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 10 - Valores da média geral com respectivo erro padrão da média (EPM) para a concentração sérica de colesterol (mmol/L) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.11 Triglicérides

Na tabela 11 são mostrados os valores médios da concentração sérica de triglicérides. Os valores das médias gerais com os respectivos EPM são ilustrados no gráfico 11. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,9983$), cordeiro*tempo ($P=0,3425$), ovelha*tempo ($P=0,4081$), ovelha*cordeiro ($P=0,8324$). Entretanto, foi observado efeito de tempo ($P= 0,0002$).

Tabela 11 - Valores médios da concentração sérica de triglicérides (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

(tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018							PROBABILIDADE		
IDADE (dias)	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA	EPM	OV ³	COR ⁴	INT ⁵
	controle	tratado	controle	tratado					
	n=16	n=12	n=14	n=14					
					n=28				
2	1,6222	1,8381	1,5155	1,9447	1,7301	0,1698	0,3865	0,3000	0,8998
28	1,0729	1,0078	1,0361	1,0445	1,0403	0,08537	0,8393	0,8644	0,8569
MÉDIA	1,3475	1,4229	1,2758	1,4946	1,4022	0,1276	0,5582	0,4562	0,8324

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 11 - Valores da média geral do grupo por tratamento com erro padrão da média (EPM) para a concentração sérica de triglicérides (mmol/L) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.12 Ácido Úrico

Na tabela 12 são mostrados os valores para a concentração sérica média de ácido úrico. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,9598$), cordeiro*tempo ($P=0,3976$) e ovelha*tempo ($P=0,7310$), todavia, houve interação e ovelha*cordeiro ($P=0,0082$), indicando que a suplementação com a vitamina E foi importante para o aumento da concentração do ácido úrico no cordeiro nascido de ovelha suplementada e de cordeiro suplementado (Tabela 12), porém nesse último caso, o aumento foi maior.

Tabela 12 - Valores médios da concentração do ácido úrico ($\mu\text{mol/L}$) nos cordeiros nascidos de ovelhas controle (OV-) e de ovelhas suplementadas (OV+) com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados (COR+) com vitamina E ou não (COR-) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

COMBINAÇÃO					PROBABILIDADE				PROBABILIDADE				
IDADE	OV-		OV+		OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MED	EPM	OV ³	COR ⁴	INT ⁵
(dias)	CO- n=6	CO+ n=6	CO- n=8	CO+ n=8	OV- n=16	OV+ n=12	COR- n=14	COR+ n=14					
2	2,097	7,861	3,088	3,617	4,979	3,353	2,593	5,739	4,166	0,820	0,311	0,115	0,05
28	1,381	6,237	2,776	0,281	3,8091	1,528	2,078	3,259	2,669	0,785	0,124	0,651	0,052
MÉDIA	1,739	7,049	2,932	1,949	4,394	2,440	2,335	4,499	3,222	0,803	0,075	0,148	0,008

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 12 - Valores da média geral por grupo de tratamento dos cordeiros para a concentração sérica de ácido úrico ($\mu\text{mol/L}$).

NOTA: EE: cordeiros nascidos de ovelhas que receberam vitamina E na gestação e que receberam vitamina E com 24 horas de vida (n=8); EC: cordeiros nascidos de ovelhas que

receberam vitamina E na gestação e que receberam veículo oleoso (controle) com 24 horas de vida (n=8); CC: cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso (controle) na gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida (n=6); CE: cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso na gestação e que receberam vitamina E com 24 horas de vida (n=6).

4.13 Creatina Quinase (CK)

Os valores médios para a atividade da creatina quinase estão apresentados na tabela 13. O gráfico 13 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos EPM para os grupos de cordeiros tratados e controle durante os momentos experimentais. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,1008$), ovelha*tempo ($P=0,4238$), cordeiro*tempo ($P=0,4193$), ovelha*cordeiro ($P=0,0630$) e de tempo ($P=0,2468$).

Tabela 13 - Valores médios de atividade da CK (UI/L 30°C) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

IDADE (dias)	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA	EPM	PROBABILIDADE		
	controle n=16	tratado n=12	controle n=14	tratado n=14			OV ³	COR ⁴	INT ⁵
2	61,34	56,08	66,83	50,60	58,71	4,72	0,5823	0,1030	0,7137
28	88,50	61,13	71,77	77,86	74,82	12,78	0,2957	0,8139	0,0687
MÉDIA	74,92	58,61	69,30	64,23	64,78	8,75	0,2411	0,7136	0,0630

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 13 - Valores da média geral do grupo por tratamento com erro padrão da média (EPM) para a atividade sérica da CK (UI/L 30°C) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.14 Vitamina E

Na tabela 14, está apresentada a concentração plasmática média da vitamina E. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,0796$), cordeiro*tempo ($P=0,2292$) e ovelha*cordeiro ($P=0,1105$), porém foi observada interação ovelha*tempo ($P=0,0038$), indicando que cordeiros nascidos de ovelhas suplementadas no início do terço final da gestação, possuem maiores concentrações de vitamina E aos dois dias de vida ($P=0,0027$). O gráfico 14 ilustra essa interação.

Tabela 14 - Valores médios de vitamina E nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

		PROBABILIDADE								
		OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA	EPM	OV ³	COR ⁴	INT ⁵
IDADE	controle	tratado	controle	tratado						
(dias)	n=16	n=12	n=14	n=14	n=28					
2	191,10	322,4	239,80	273,8	256,78	19,606	0,0027	0,397	0,8914	
28	367,85	286,1	267,53	386,4	326,95	28,726	0,1684	0,0502	0,0501	
MÉDIA	279,48	304,3	253,66	330,1	294,50	24,166	0,4822	0,0344	0,1105	

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 14 - Valores da média geral do grupo por tratamento com erro padrão da média (EPM) para a concentração plasmática de Vitamina E (ng/mL) dos cordeiros com dois (T0) e 28 dias de vida (T1), de todos os grupos experimentais

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.15 Ácidos Graxos Não Esterificados (AGNE)

Os valores médios da concentração plasmática de ácidos graxos não esterificados (AGNE) está representada na tabela 15. O gráfico 15 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos EPM dos grupos tratado e controle. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,4679$), ovelha*tempo ($P=0,0698$), cordeiro*tempo ($P=0,8067$) e ovelha*cordeiro ($P=0,5242$); porém foi observado efeito de tempo ($P=0,0445$).

Tabela 15 - Valores médios dos AGNE (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

							PROBABILIDADE		
IDADE	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA	EPM	OV ³	COR ⁴	INT ⁵
	controle	Tratado	controle	tratado					
(dias)	n=16	n=12	n=14	n=14	n=28				
2	0,316	0,415	0,366	0,365	0,366	0,01719	0,0087	0,973	0,232
28	0,310	0,294	0,295	0,309	0,302	0,02560	0,7559	0,787	0,969
MÉDIA	0,313	0,354	0,330	0,337	0,337	0,02140	0,1902	0,837	0,524

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 15 - Valores médios da concentração sérica de AGNE (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.16 Betahidroxibutirato (BHB)

Na tabela 16, estão os valores médios para a concentração plasmática de betahidroxibutirato (BHB). Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,2445$) e ovelha*cordeiro ($P=0,5279$); porém foram encontrados efeito de interação entre cordeiro*tempo ($P=0,0358$) e ovelha*tempo ($P=0,0305$), ilustrados no gráfico 16. A suplementação com vitamina E nas ovelhas determinou maiores concentrações de BHB no cordeiro aos 2 dias de vida ($P=0,0173$) e a suplementação dos cordeiros, determinou maior BHB aos 28 dias de vida ($P=0,0403$).

Tabela 16 - Valores médios de BHB (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

IDADE (dias)	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA	EPM	PROBABILIDADE		
	controle n=16	tratado n=12	controle n=14	tratado n=14			OV ³	COR ⁴	INT ⁵
2	0,1232	0,1669	0,1490	0,1411	0,1450	0,00841	0,0173	0,6472	0,4372
28	0,2809	0,2155	0,1993	0,2971	0,2482	0,02247	0,1601	0,0403	0,3564
MÉDIA	0,2020	0,1912	0,1741	0,2191	0,1975	0,01544	0,6575	0,0714	0,5279

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 16 – Valores médios da concentração plasmática de BHB (mmol/L) nos cordeiros nascidos de ovelhas suplementadas ou não com vitamina E aos 108 dias de gestação (OVELHA) e nos cordeiros suplementados ou não com vitamina E após 24 horas do nascimento (CORDEIRO) e nos dois momentos experimentais.

.Nota: OVELHA – concentração média de BHB dos cordeiros nascidos de ovelhas suplementadas (n=12) ou não (n=16) com vitamina E; CORDEIRO - concentração média de BHB dos cordeiros suplementados (n=14) ou não (n=14) com vitamina E. T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida

4.17 Cortisol

Na tabela 17 são mostrados os valores médios da concentração sérica de cortisol. O gráfico 17, ilustra os valores das médias gerais com os respectivos EPMs dos cordeiros tratados e dos pertencentes ao grupo controle. Não foram verificados efeitos de interação entre

ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,3205$), cordeiro*tempo ($P=0,6622$), ovelha*tempo ($P=0,6468$), ovelha*cordeiro ($P=0,2581$). Todavia, houve efeito de tempo ($P<0,0001$), indicando diferença nos valores encontrados aos dois dias e 28 de vida.

Tabela 17 - Valores médios de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2016							PROBABILIDADE		
IDADE (dias)	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA n=28	EPM	OV ³	COR ⁴	INT ⁵
	controle	tratado	controle	tratado					
	n=16	n=12	n=14	n=14					
2	5,3346	5,8507	5,2568	5,9285	5,5927	0,5599	0,6491	0,5544	0,2640
28	1,1652	1,1558	1,0751	1,2459	1,1605	0,0860	0,9575	0,3309	0,6575
MÉDIA	3,2499	3,5033	3,1660	3,5872	3,4687	0,3229	0,6589	0,4642	0,2581

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 17 - Valores médios da concentração sérica de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.18 Insulina

Na tabela 18 são mostrados os valores médios para a concentração sérica média da insulina. Os valores das médias gerais com os EPMs correspondentes aos grupos de tratamento estão no gráfico 18. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,8060$), cordeiro*tempo ($P=0,4065$), ovelha*tempo ($P=0,5093$) e ovelha*cordeiro ($P=0,9539$). Foi evidenciado efeito de tempo ($P<0,0001$).

Tabela 18 - Valores médios da insulina ($\mu\text{IU/mL}$) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2016							PROBABILIDADE		
OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA	EPM	OV ³	COR ⁴	INT ⁵	
IDADE	controle	tratado	controle	tratado					
(dias)	n=16	n=12	n=14	n=14	n=28				
2	22,800	25,971	21,274	27,496	24,385	2,8909	0,5892	0,2941	0,9313
28	6,517	5,737	5,510	6,744	6,127	0,5785	0,5136	0,2983	0,4451
MÉDIA	14,658	15,854	13,392	17,120	15,293	1,7347	0,6895	0,2189	0,9539

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 18 - Valores médios da concentração sérica da insulina ($\mu\text{IU/mL}$) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.19 RQUICKI (*Revised Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*)

Os valores médios para RQUICKI são mostrados na tabela 19. O gráfico 19, ilustra os valores das médias gerais com os respectivos EPM durante o período experimental. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,7927$), cordeiro*tempo ($P=0,8347$), ovelha*tempo ($P=0,0970$) e ovelha*cordeiro ($P=0,7085$). Todavia, houve efeito de e de tempo ($P<0,0001$).

Tabela 19 - Valores médios de RQUICKI nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

IDADE (dias)	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA	EPM	PROBABILIDADE		
	controle n=16	tratado n=12	controle n=14	tratado n=14			OV ³	COR ⁴	INT ⁵
2	0,3421	0,323	0,3250	0,340	0,3325	0,0095	0,3301	0,4367	0,6064
28	0,4445	0,462	0,4434	0,463	0,4532	0,0140	0,5418	0,4932	0,6414
MÉDIA	0,3933	0,393	0,3842	0,402	0,3900	0,0118	0,9708	0,4299	0,7085

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 19 - Valores médios da concentração sérica do RQUICKI nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.20 RQUICKI BHB

Verificam-se na tabela 20 os valores médios para o RQUICKI BHB. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,2012$), cordeiro*tempo ($P=0,0744$) e ovelha*cordeiro ($P=0,7144$). Porém, houve interação ovelha*tempo ($P=0,0229$), indicando que menores valores médios do RQUICKI BHB são encontrados nos cordeiros, em T0, nascidos de ovelhas suplementadas com vitamina E no 108º dia de gestação (gráfico 20).

Tabela 20 - Valores médios do RQUICKI BHB nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

IDADE (dias)	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA	EPM	PROBABILIDADE		
	controle n=16	tratado n=12	controle n=14	tratado n=14			OV ³	COR ⁴	INT ⁵
2	0,5253	0,4308	0,4507	0,5054	0,4780	0,0242	0,0640	0,2717	0,2521
28	0,6210	0,6698	0,6730	0,6178	0,6454	0,0337	0,4766	0,4222	0,8803
MÉDIA	0,5731	0,5503	0,5618	0,5616	0,5534	0,0289	0,6588	0,9965	0,7144

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 20 - Valores médios do RQUICKI BHB nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.21 Habilidade de Redução Férrica Plasmática (HRFP)

Na tabela 21 verificam-se os valores médios da habilidade de redução férrica plasmática (HRFP), enquanto que no gráfico 21 são ilustrados os valores das médias gerais com os respectivos EPM. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,9038$), cordeiro*tempo ($P=0,6505$), ovelha*tempo ($P=0,4262$) e de ovelha*cordeiro ($P=0,4612$), todavia, houve efeito de tempo ($P=0,0002$), indicando que a idade do cordeiro reduz a HRFP.

Tabela 21 - Valores médios da HRFP ($\mu\text{mol/L}$) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

IDADE (dias)	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA n=28	EPM	PROBABILIDADE		
	controle	tratado	controle	tratado			OV ³	COR ⁴	INT ⁵
	n=16	n=12	n=14	n=14					
2	216,45	207,29	213,97	209,77	211,87	15,3575	0,8418	0,5481	0,4409
28	120,46	150,67	117,69	153,45	135,57	16,2873	0,4119	0,3380	0,7158
MÉDIA	168,45	178,98	165,83	181,61	175,222	15,8224	0,5721	0,2571	0,4612

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 21 - Valores médios da concentração sérica da HRFP ($\mu\text{mol/L}$) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.22 Glutationa Peroxidase (GSH-Px)

A atividade média da glutathiona peroxidase (GSH-Px) está representada na tabela 22. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,6038$), ovelha*tempo ($P=0,7234$), cordeiro*tempo ($P=0,9177$) e de ovelha*cordeiro ($P=0,4557$). Houve efeito de tempo ($P<0,0001$), indicando que a atividade da GSH-Px reduz com o passar a idade do cordeiro após o nascimento, independente da suplementação da ovelha ou do cordeiro (gráfico 22).

Tabela 22 - Valores médios da GSH-Px (U/g de Hb) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

IDADE (dias)	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA n=28	EPM	PROBABILIDADE		
	controle n=16	tratado n=12	controle n=14	tratado n=14			OV ³	COR ⁴	INT ⁵
2	895629	82455	861536	85865	86009	46615	0,451	0,976	0,263
28	1176357	1151843	1158754	1169446	1164100	45852	0,791	0,9079	0,893
MÉDIA	1035993	988199	1010145	1014047	1008901	46234	0,4710	0,9529	0,4557

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 22 - Valores médios da GSH-Px (U/g de Hb) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.23 Superóxido Dismutase (SOD)

Verifica-se na tabela 24 o valor médio da atividade da superóxido dismutase (SOD) durante o período experimental. Não foram evidenciados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,3929$), cordeiro*tempo ($P=0,6940$), ovelha*cordeiro ($P=0,5431$) e ovelha*tempo ($P=0,3142$). Houve efeito de tempo ($P<0,0001$), indicando que a idade reduziu a atividade da SOD nos cordeiros independente da suplementação com a vitamina E (gráfico 23).

Tabela 23 - Valores médios da SOD (U/g de Hb) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

IDADE (dias)	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA n=28	EPM	PROBABILIDADE		
	controle	tratado	controle	tratado			OV ³	COR ⁴	INT ⁵
	n=16	n=12	n=14	n=14					
2	2418,8	2383,5	2347,7	2454,6	2401,1	68,74	0,8009	0,4471	0,6877
28	6887,1	7294,5	6951,4	7230,2	7090,8	204,91	0,3304	0,5032	0,4255
MÉDIA	4652,9	4839,0	4649,6	4842,4	4757,7	136,82	0,3972	0,3806	0,5431

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 23 - Valores médios da SOD (U/g de Hb) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.24 Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS)

Na tabela 24 são observados os valores da concentração plasmática média das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). Não foram verificados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,7493$), cordeiro*tempo ($P=0,5134$), ovelha*tempo ($P=0,1345$), ovelha*cordeiro ($P=0,5079$) e de tempo (0,2682), indicando que, neste estudo, nem a suplementação com a vitamina E nem a idade do cordeiro interferiram nas concentrações de TBARS nos momentos experimentais (gráfico 24).

Tabela 24 - Valores médios de TBARS (μM) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

IDADE (dias)	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA	EPM	PROBABILIDADE		
	Controle n=16	tratado n=12	controle n=14	tratado n=14			OV ³	COR ⁴	INT ⁵
2	21,9324	20,4528	19,0736	23,3116	21,1926	1,8598	0,6953	0,2679	0,8369
28	20,9666	26,7988	23,3446	24,4208	23,8827	1,5176	0,0693	0,7274	0,4113
MÉDIA	21,4495	23,6258	21,2091	23,8662	22,6837	1,6887	0,3720	0,2767	0,5079

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 24 - Valores médios de TBARS (μM) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.25 Status Antioxidante Total (TAS)

Os valores médios para o status antioxidante total (TAS) estão representados na tabela 26. O gráfico 26 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos EPM dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,9781$), ovelha*tempo ($P=0,6596$), cordeiro*tempo ($P=0,9183$) e ovelha*cordeiro ($P=0,6314$). Todavia, houve efeito principal de tempo ($P<0,0001$), indicando que o quanto mais velho for o cordeiro, maior será o TAS.

Tabela 25 - Valores médios de TAS (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2016									
PROBABILIDADE							PROBABILIDADE		
OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA	EPM				
IDADE	controle	tratado	controle	tratado		OV ³	COR ⁴	INT ⁵	
(dias)	n=16	n=14	n=14	n=14		n=28			
2	1,0824	1,0731	1,0795	1,0759	1,0777	0,02371	0,8457	0,9399	0,7880
28	1,2417	1,2031	1,2208	1,2240	1,2224	0,02306	0,4078	0,9448	0,6718
MÉDIA	1,1621	1,1381	1,1502	1,1500	1,1495	0,02339	0,4748	0,9953	0,6314

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

GRÁFICO 25 - Valores médios de TAS (mmol/L) nos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

Nota: T0: cordeiros com 2 dias de vida; T1: cordeiros com 28 dias de vida.

4.26 Área Abaixo da Curva do BHB

Os valores médios para a área abaixo da curva do BHB (AUC BHB), cuja determinação ocorreu ao realizar o teste de tolerância à glicose (TTG), estão apresentados na tabela 26 e estão ilustrados no gráfico 26. Não foram observados efeitos de interação ovelha*cordeiro ($P=0,7965$), efeito de ovelha ($P=0,3457$) e efeito de cordeiro ($P=0,8938$) para o AUC do BHB neste estudo.

Tabela 26 - Valores médios de AUC BHB dos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA	EPM	PROBABILIDADE		
	controle	tratado	controle	tratado			OV ³	COR ⁴	INT ⁵
	n=16	n=12	n=14	n=14	n=28				
MÉDIA	21,427	26,162	23,466	24,123	24,196	4,847	0,3457	0,8938	0,7965

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

GRÁFICO 26 - Valores médios e respectivos EPM de AUC BHB dos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida

EE: cordeiros de ovelhas tratadas com vitamina E no 108º dia de prenhez e tratados com vitamina E com 24h de vida; **EC:** cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina E no 108º dia de prenhez e que receberam veículo oleoso com 24h de vida; **CC:** cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de prenhez e que também receberam veículo oleoso com 24h de vida; **CE:** cordeiros de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina E com 24h de vida.

4.27 Área Abaixo da Curva da Glicose

Na tabela 27 e no gráfico 27, são apresentados e ilustrados, respectivamente, os valores médios para a área abaixo da curva da glicose (AUC GLIC), cuja determinação ocorreu ao realizar o teste de tolerância à glicose (TTG). Não foram observados efeitos de interação ovelha*cordeiro ($P=0,3040$), efeito de ovelha ($P=0,9972$) e efeito de cordeiro ($P=0,2682$) para o AUC do BHB neste estudo.

Tabela 27 - Valores médios de AUC GLICOSE dos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA	EPM	PROBABILIDADE		
	controle	tratado	controle	tratado			OV ³	COR ⁴	INT ⁵
	n=16	n=12	n=14	n=14					
MÉDIA	700,07	699,86	734,44	665,49	700,0389	60,5025	0,9972	0,2682	0,3040

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

GRÁFICO 27 – Valores médios e respectivos EPM de AUC GLICOSE dos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida

EE: cordeiros de ovelhas tratadas com vitamina E no 108º dia de prenhez e tratados com vitamina E com 24h de vida; **EC:** cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina E no 108º dia de prenhez e que receberam veículo oleoso com 24h de vida; **CC:** cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de prenhez e que também receberam veículo oleoso com 24h de vida; **CE:** cordeiros de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina E com 24h de vida.

4.28 Área Abaixo da Curva do AGNE

Os valores médios para a área abaixo da curva do AGNE (AUC AGNE), cuja determinação ocorreu ao realizar o teste de tolerância à glicose (TTG), estão apresentados na tabela 28 e ilustrados no gráfico 28. Não foram observados efeitos de interação ovelha*cordeiro ($P=0,5435$), efeito de ovelha ($P=0,6657$) e efeito de cordeiro ($P=0,6715$) para o AUC do AGNE neste estudo.

Tabela 28 - Valores médios de AUC AGNE dos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA	EPM	PROBABILIDADE		
	controle n=16	tratado n=12	controle n=14	tratado n=14			OV ³	COR ⁴	INT ⁵
MÉDIA	56,8020	52,2321	52,2973	56,7369	53,8937	10,2936	0,6657	0,6715	0,5435

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

GRÁFICO 28 - Valores médios e respectivos EPM de AUC AGNE dos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida

EE: cordeiros de ovelhas tratadas com vitamina E no 108º dia de prenhez e tratados com vitamina E com 24h de vida; **EC:** cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina E no 108º dia de prenhez e que receberam veículo oleoso com 24h de vida; **CC:** cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de prenhez e que também receberam veículo oleoso com 24h de vida; **CE:** cordeiros de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina E com 24h de vida.

4.29 Área Abaixo da Curva da Insulina

Os valores médios para a área abaixo da curva da insulina (AUC INS), cuja determinação ocorreu ao realizar o teste de tolerância à glicose (TTG), estão mostrados na tabela 29 e ilustrados no gráfico 29. Não foram observados efeitos de interação ovelha*cordeiro ($P=0,1107$), efeito de ovelha ($P=0,4310$) e efeito de cordeiro ($P=0,3192$) para o AUC do BHB neste estudo.

Tabela 29 - Valores médios de AUC INSULINA dos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

Análise de sobrevivência no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018									
OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA	EPM	PROBABILIDADE			
controle	tratado	controle	tratado			OV ³	COR ⁴	INT ⁵	
n=16	n=12	n=14	n=14	n=28					
MÉDIA	840,93	577,61	767,95	650,59	668,3698	115,07	0,431	0,3192	0,1107

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

GRÁFICO 29 - Valores médios e respectivos EPM de AUC INSULINA dos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida

EE: cordeiros de ovelhas tratadas com vitamina E no 108º dia de prenhez e tratados com vitamina E com 24h de vida; **EC:** cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina E no 108º dia de prenhez e que receberam veículo oleoso com 24h de vida; **CC:** cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de prenhez e que também receberam veículo oleoso com 24h de vida; **CE:** cordeiros de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina E com 24h de vida.

4.30 Peso

Na tabela 30, encontram-se os valores médios dos pesos dos cordeiros do nascimento aos 30 dias de vida. Os valores das médias gerais com os respectivos EPM dos grupos de tratamento estão ilustrados no gráfico 30. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,8926$), efeito de ovelha*tempo ($P=0,7910$) e efeito de cordeiro*tempo ($P=0,7504$), porém, houve efeito principal de tempo ($P<0,0001$), indicando que quanto maior a idade do cordeiro, maior o peso, independente do tratamento.

Tabela 30 - Valores médios dos pesos dos cordeiros nascidos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA n=28	EPM	PROBABILIDADE		
	controle	tratado	controle	tratado			OV ³	COR ⁴	INT ⁵
	n=16	n=12	n=14	n=14					
0	4,373	4,354	4,415	4,3118	3,8307	0,1286	0,9422	0,696	0,3587
7	5,355	5,389	5,451	5,2926	5,3720	0,1866	0,9303	0,676	0,3633
14	6,877	7,066	7,155	6,7877	6,9715	0,2844	0,7432	0,526	0,6101
21	8,9582	8,800	9,299	8,4593	8,8793	0,4261	0,8549	0,335	0,8383
28	10,053	9,748	10,205	9,5956	9,9005	0,4681	0,7471	0,522	0,5504
MÉDIA	7,2898	7,1809	7,4550	7,0157	7,2189	0,3141	0,8562	0,467	0,8233

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

TEMPO: 0 - nascimento; 7- 7 dias de vida; 14- 14 dias de vida; 21- 21 dias de vida; 28- 28 dias de vida

GRÁFICO 30 - Valores da média geral e respectivos EPM do peso dos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.

Nota: 0: cordeiros recém-nascidos; 7: 7 dias de vida; 14: 14 dias de vida; 21: 21 dias de vida; 28: 28 dias de vida

4.31 Escore de Condição Corporal

Na tabela 31, encontram-se os valores médios do escore de condição corporal (ECC) dos cordeiros semanalmente, a partir do nascimento até os 28 dias de vida. Os valores das médias gerais com os correspondentes EPM estão ilustrados no gráfico 31. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,4135$), efeito de ovelha*tempo ($P=0,4540$) e efeito de cordeiro*tempo ($P=0,2179$), porém houve efeito principal de tempo ($P<0,0001$).

Tabela 31 - Valores médios do ECC dos cordeiros nascidos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA	EPM	PROBABILIDADE		
	controle n=16	tratado n=12	controle n=14	tratado n=14			OV ³	COR ⁴	INT ⁵
7	2,5348	2,5702	2,4730	2,6321	2,5525 ^c	0,06239	0,7785	0,2093	0,5179
14	2,4848	2,5182	2,5043	2,4987	2,5015 ^c	0,06239	0,7912	0,9649	0,2269
21	2,8432	2,8098	2,8376	2,8154	2,8265 ^b	0,06239	0,791	0,8599	0,7781
28	2,7515	2,8654	2,7959	2,8210	2,8084 ^b	0,06239	0,3671	0,8424	0,8228
MÉDIA	2,7432	2,7557	2,7501	2,7487	2,7500	0,06239	0,8982	0,9888	0,8282

Fonte: (CARVALHO, 2018)

Notas: ¹ - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina E realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina E realizada no cordeiro

³OV – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴COR – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵INT – interação ovelha*cordeiro

TEMPO: 7- 7 dias de vida; 14- 14 dias de vida; 21- 21 dias de vida; 28- 28 dias de vida

GRÁFICO 31 - Valores da média geral e respectivos EPM do ECC dos cordeiros produtos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina E durante a gestação e cordeiros suplementados com vitamina E (tratado) ou não (controle) no primeiro dia de vida – São Paulo, 2018.

Nota: 0: cordeiros recém-nascidos; 7: 7 dias de vida; 14: 14 dias de vida; 21: 21 dias de vida; 28: 28 dias

5 DISCUSSÃO

Os resultados do presente trabalho indicaram que a administração parenteral de vitamina E em ovelhas no período pré-parto e/ou nas primeiras 24 horas de vida dos cordeiros não influenciou as concentrações de cálcio total, proteína total, ureia, albumina, TAS, cortisol, insulina; as concentrações plasmáticas de glicose, colesterol, triglicérides, AGNE, HRFP; as atividades de AST, GGT, GSH-Px e SOD; e os valores de RQUICKI, peso e ECC. Para essas variáveis houve efeito apenas relacionado à idade dos cordeiros.

O cálcio total apresentou valores médios menores aos 28 dias (T1) do que aos dois dias (T0) de vida. Este fato concorda com os valores obtidos por SILVA (2005) de 11,68 mg/dL (2,92mmol/L) em caprinos com 48 horas após o nascimento. O colostro de ovelha apresenta alta concentração de cálcio, sendo observadas concentrações de 2437 mg/L de cálcio imediatamente após o parto (CSAPÓ *et al.*, 1994); e, no leite, entre 1900 a 2000 mg/L - (RAYNAL-LJUTOVAC *et al.*, 2008). Maiores concentrações de cálcio circulantes logo após o nascimento dos cordeiros referem-se aos maiores teores existentes já no ambiente uterino (KOVACS, 2014; OHATA *et al.*, 2016) e, portanto, apesar das maiores concentrações deste elemento no colostro, com menor importância devido à maior eficiência de absorção de colostro. Maior reabsorção renal e mobilização óssea do fósforo e cálcio ocorrem nos animais em crescimento (SOUZA *et al.*, 2016).

Os valores médios determinados de cálcio iônico demonstraram interação cordeiro*tempo, onde a suplementação de vitamina E no cordeiro, independentemente da ovelha ter sido suplementada com vitamina E na gestação, reduziu, em T1, a concentração de cálcio iônico sérico em relação ao momento T0. A homeostase mineral perinatal é diferente da de adultos, sendo que os primeiros normalmente possuem altos teores séricos de cálcio e fosfato inorgânico, necessários para a formação e calcificação ósseas, independente dos teores de cálcio da matriz (KOVACS, 2014; OHATA *et al.*, 2016). Em revisão sobre o assunto, Kovacs (2014) ressalta que os rins, intestinos e tecido ósseo fetais não são as formas dominantes para a obtenção do cálcio pelo feto, mas sim a placenta que o faz, por transporte ativo, especialmente de cálcio, fósforo e magnésio, a partir da circulação sanguínea materna. Esse autor também ressalta que depois do nascimento, os teores séricos de cálcio diminuem e, por volta de 24-48 horas de vida os intestinos passam a ser a principal forma de captação mineral para o neonato, enquanto que a reabsorção renal e o ‘turnover’ ósseo contribuem para manter os elementos circulantes. Essa absorção intestinal de cálcio é iniciada por processo passivo, facilitado pela lactose e que, com o passar da idade, se torna ativo e dependente de

calcitriol (KOVACS, 2014). Não foram encontrados estudos que contemplassem o metabolismo do cálcio e mais especificamente a dosagem de cálcio ionizável em ovinos nessa fase, somente alguns artigos onde este parâmetro foi calculado.

A redução dos teores de cálcio, com o avançar da idade, foram observadas em trabalhos com ruminantes. Moraes *et al.* (2011), em trabalho sobre perfil bioquímico de bezerros no primeiro ano de vida, identificaram que o cálcio iônico nas primeiras 24 horas foi de 6mg/dL (1,5 mmol/L) e aos 30 dias, 5,2 mg/dL (1,3mmol/L). Silva *et al.* (2016) em experimento com ovinos neonatos nas primeiras 24 horas de vida, encontraram valores médios de cálcio iônico calculado de $1,22 \pm 0,14$ mmol/L. Os valores encontrados no presente estudo em T0 estão de acordo com os encontrados no trabalho de Silva e colaboradores (2016). No trabalho de Rocha *et al.* (2009), onde foram avaliados bezerros do nascimento até 30 dias de idade, o teor sérico de cálcio iônico em um dos grupos avaliados por esses autores, apresentou tendência de decréscimo no decorrer do estudo, com valor máximo de $1,27 \pm 0,1$ mmol/L até às 24 horas e valores mínimos aos sete dias de $0,91 \pm 0,1$ mmol/L. Souza *et al.* (2016) em trabalho sobre perfil bioquímico sérico em bubalinos neonatos, encontraram que o cálcio iônico variou de 0,97 a 0,99 mmol/L nas primeiras 48 horas após o parto para 0,97 a 0,94 mmol/L aos 30 dias de vida, ou seja, não houve diferença entre os momentos.

A literatura consultada na sua maior parte, considerados os teores de cálcio total, poucos são os estudos que mensuraram cálcio livre e ponderaram as diferenças encontradas nessa fase, sem vinculá-las apenas ao desenvolvimento ósseo. Diante dos resultados aqui encontrados, podemos inferir que os maiores teores de cálcio ionizável, a forma biologicamente ativa desse elemento, na quarta semana de vida, nos cordeiros não suplementados poderia estar associado a um metabolismo mais eficiente ou ainda à melhor adaptação do organismo, porém mais estudos são necessários para se confirmar a verdadeira razão dessa diferença, já que não se observou diferença no desenvolvimento dos animais até o final do período experimental.

Com relação ao metabolismo proteico, maiores teores de ureia foram observados aos dois dias de vida. A maior concentração de ureia nessa fase, pode ser explicada pela ingestão do colostro. Quando não há disfunção renal ou hepática, a produção, o consumo e a clivagem das proteínas da dieta é que determinam as variações da concentração de ureia (BLUM & HAMMON, 2000). Com o consumo e posterior degradação das proteínas colostrais, os aminoácidos são fragmentados formando ureia posteriormente (ECKERSALL, 2008). Os valores encontrados de ureia em T0, concordam com os encontrados para a mesma faixa

etária por Yanaka *et al.* (2009), Bornéz *et al.* (2009) e Souza *et al.* (2014), os quais obtiveram $4,36 \pm 0,72$ mmol/L, $12 \pm 0,44$ mmol/L e $10,5 \pm 0,7$ mmol/L, respectivamente.

Já os valores médios encontrados de creatinina não foram influenciados por nenhuma das interações ou mesmo pelo tratamento e pelo tempo. Os achados do presente estudo corroboram com os encontrados nos trabalhos de Monteiro *et al.* (2014) e Souza *et al.* (2014) em cordeiros; e de Melo *et al.* (2013) e em cabritos, em que os valores de creatinina mantiveram-se sem alteração significativa até o que seria o T1 do presente estudo. A justificativa para o encontrado é controversa, pois alguns autores defendem que devido à ingestão de colostro e à expansão do plasma sanguíneo após a primeira mamada, ocorre redução das concentrações de creatinina sérica por haver hidratação do neonato (SILVA, 2005). Finco (1989) e Kaneko *et al.* (1997) defenderam que essa redução é devido à função renal do neonato que, ao nascimento tem menor capacidade de concentrar a urina devido à imaturidade renal. Souza *et al.* (2014) argumentaram que talvez a diminuição gradativa dos valores no momento pós ingestão de colostro seja em consequência da menor presença de creatinina no conteúdo colostrado ou devido à pequena absorção da mesma através da mucosa intestinal. Feitosa *et al.* (2007) e Piccione *et al.* (2010) defendem que, assim como verificado em bezerros, essa variação deriva do processo de adaptação dos neonatos às mudanças para manutenção da homeostase. Mohri *et al.*, (2007) atribuíram as mudanças nas concentrações de creatinina sérica às alterações na massa muscular dos neonatos, ou ao aperfeiçoamento do *clearance* renal com aumento da taxa de filtração glomerular, uma vez que o fluxo sanguíneo renal não é modificado ao nascer, mas eleva-se substancialmente durante a primeira semana. Nesse sentido, mais estudos são necessários para melhor compreensão do tema, considerando outros fatores que poderiam influenciar realmente nas concentrações de creatinina, como o escore de massa muscular, consumo alimentar, ambiente, dentre outros.

Os valores da atividade de GGT encontrados em T0 foram maiores do que no T1, concordando com os encontrados por Yanaka *et al.* (2009), Kowalski *et al.* (2013), Monteiro *et al.* (2014) e Souza *et al.* (2014) para cordeiros com dois dias de idade. Os altos valores da GGT no T0 com sucessiva queda em T1 são justificados pela ingestão de colostro após o nascimento. Em ruminantes, a GGT pode ser encontrada no epitélio dos ductos das glândulas mamárias, onde se envolve no processo de síntese colostrado (BRAUN, 1983; ZARRILLI *et al.*, 2003; RUSSELL & ROUSSEL, 2007). Havendo a ingestão do referido alimento com sua posterior passagem através do trato digestório e depois na corrente sanguínea do recém-nascido, espera-se teores elevados da atividade sérica de GGT, verificados especialmente nos primeiros três dias de vida extra-uterina, devido a absorção desta enzima materna, que

encontra-se também maior atividade no colostro (FAGLIARI *et al.*, 1996; MADEN *et al.*, 2003; CARLSON, 1989).

A elevação da AST nos primeiros dias de vida pode ocorrer em consequência da composição e absorção do colostro (MADEROVA *et al.*, 1963), constante movimentação nas primeiras horas de vida para serem amamentados (MEIRA Jr. *et al.*, 2009; FEITOSA *et al.*, 2009) ou ainda devido à progressão da idade e suas funções fisiológicas desenvolvidas (BENESI *et al.*, 2003; MEIRA Jr. *et al.*, 2009). No presente estudo, a atividade elevada da AST no T0 com posterior diminuição no T1 é justificada pela ingestão do colostro, que, promove maior produção de AST pela borda em escova dos enterócitos (TOLLERSRUD & BAUSTAD, 1970). Esses resultados estão de acordo com os obtidos por Gregory (1995) em bezerras e Meira Jr. *et al.* (2009), Kowalski *et al.* (2013) e Souza *et al.* (2014) em cordeiros.

As lesões musculares no decorrer do parto deveriam promover maiores atividades sérica de AST com simultânea elevação da atividade de CK, que é a enzima de eleição para identificar danos em músculos esqueléticos (BENESI *et al.*, 2003; BRITTI *et al.*, 2005). Entretanto, no presente trabalho as concentrações séricas de CK não diferiram, nem entre os tratamentos nem entre os momentos, discordando do observado por Meira Jr *et al.* (2009) e Feitosa *et al.*, 2009), mas corroborando com os resultados de Souza *et al.* (2014), que não observaram variação nos valores de CK ao longo do tempo.

Os valores séricos de proteína total em T0 foram maiores do que em T1. Achados que corroboraram com os encontrados por Yanaka *et al.* (2009) e Souza *et al.* (2014) em cordeiros. Este fato é diretamente relacionado pela quantidade e também pelo tempo da ingestão de colostro (MOHRI *et al.*, 2007). O colostro ovino apresenta maior conteúdo protéico do que o colostro caprino ou bovino (MCDOUGALL, 1965). A proteína total é a soma das duas proteínas de maior peso molecular, isto é, da albumina e das globulinas. Portanto, espera-se que o efeito da proteína total sérica esteja mais elevada próxima ao parto, em decorrência da maior concentração de imunoglobulinas advindas do colostro, reduzida com o passar do tempo, em paralelo ao desenvolvimento da imunidade do cordeiro (GONZÁLEZ, 2000).

Os valores da albumina sofreram efeito de tempo, sendo mais elevados aos 28 dias do que aos dois dias de vida, ficando em acordo com os resultados encontrados por Costa (2004) e Feitosa (2001) em bezerras e Feitosa *et al.* (2006) em caprinos e bezerras. Isso pode ser explicado, pois após a primeira semana de vida do cordeiro, a quantidade de albumina aumenta por haver a sua produção pelo o fígado, enquanto a de gamaglobulina reduz por haver o início do catabolismo dos anticorpos obtidos pelo colostro. (GONZÁLES, 2000). No

decorrer dos primeiros 30 dias de vida, os cordeiros passaram a ingerir alimentos sólidos além do leite e consequentemente começam a ruminar. Desta forma, houve aporte de compostos nitrogenados, que, quando metabolizados, contribuíram para elevarem os teores de albumina por meio da síntese hepática. Os teores de albumina vistos nesse estudo estão de acordo com os valores encontrados para a faixa etária e também observados por Meira Jr. *et al.* (2009) de $24 \pm 4,5$ g/L e por Souza *et al.*, (2014) de $29,7 \pm 0,4$ g/L.

No que diz respeito ao metabolismo energético, valores médios de triglicérides dos cordeiros foram menores no momento T1 do que os de T0. Estes resultados concordam com os dados em caprinos neonatos de Gregory *et al.* (2009) onde aos dois dias de vida, foram observados valores de aproximadamente 3,46 mmol/L chegando a 1,16 mmol/L aos 28 e até mesmo em 0,68 mmol/L aos 70 dias de vida. Carlos *et al* (2010) em estudo sobre a influência da faixa etária de ovinos sobre o perfil bioquímico encontrou como resultados 0,460 mmol/L em cordeiros até seis meses de idade a 0,360 mmol/L nos maiores de 12 meses. Os valores médios encontrados no presente trabalho concordam também com os dados de Souza *et al.* (2014), onde, no período após a colostragem, os cordeiros apresentaram $1,32 \pm 0,20$ mmol/L para os triglicérides. Os valores elevados seguidos de diminuições podem ser justificados pela ingestão de colostro e leite, os quais são ricos em gorduras, sendo que o primeiro possui maior concentração desta (GONZÁLEZ & SILVA, 2006; VILAR *et al*, 2008). No trabalho de Vilar *et al* (2008), foi observada rápida mudança na composição do colostro, que apresentou maior densidade ($1,053 \text{ g/cm}^3$) em comparação ao leite de transição às 12 ($1,031 \text{ g/cm}^3$) e 24 horas ($1,028 \text{ g/cm}^3$) após o parto, sendo essa diminuição gradativa. Além disso, como indivíduos ruminantes possuem síntese e exportação hepática de triglicérides mais baixas do que os monogástricos (FERNANDES *et al.*, 2012) e, aos 28 dias de vida, os cordeiros já ruminavam, pois além do leite consumiam feno e, em menor proporção, concentrado, consideramos que além de menor aporte decorrente da mudança de composição entre colostro e leite, houve também o desenvolvimento inicial do rúmen, justificando os menores teores encontrados para os triglicerídeos.

Em relação ao colesterol, os valores em T1 foram maiores do que os de T0, concordando com dados descritos para cordeiros por Carroll & Hamilton (1973), Celi *et al.* (2008), Gregory *et al.* (2009) e Souza *et al.* (2014). Durante a vida fetal, verificam-se as menores concentrações de colesterol decorrentes de baixa produção endógena de ácidos graxos (NOBLE, 1979). Após o nascimento, a alimentação dos neonatos, por ser a base de leite de ovelha, o qual apresenta teores de gordura mais elevados do que os alimentos sólidos, ocasiona aumento dos teores lipídicos no plasma, que refletem no perfil bioquímico

principalmente pelos valores de colesterol séricos, justificando, portanto, os valores elevados de colesterol aos 28 dias do presente trabalho. Chama a atenção a tendência observada para interação ovelha*tempo ($P=0,0666$), indicando que os cordeiros nascidos de ovelhas suplementadas com vitamina E tiveram menor teor de colesterol após 28 dias de vida, independente da suplementação no cordeiro. Efeito observado por Kaseki *et al* (1986), quando trabalharam com ratos deficientes e não em vitamina E e os suplementaram com dose única de 66UI/kg de peso vivo de vitamina E, observando diminuição nos teores de colesterol.

Os valores médios de AGNE de cordeiros foram maiores em T0 do que em T1. Dados semelhantes foram encontrados em cabritos por Gregory *et al.* (2009) e em bezerros por Kühne *et al.* (2000) e Swank *et al.* (2012). Esses autores observaram que os valores de AGNE diminuam com o crescimento destes animais, variando entre 1,78 mmol/L e 0,69 mmol/L; 0,85 e 0,35 mmol/L e 0,32 e 0,29 mmol/L, respectivamente em cada estudo e para os animais mais jovens e mais velhos. É sabido que os AGNE são fonte de energia para o neonato, além de ser no colostro um importante componente da porção lipídica, que é maior neste alimento do que no leite de ovelhas (PARRISH *et al.*, 1950). Nos indivíduos com o rúmen desenvolvido, os triglicerídeos são extensivamente hidrolisados nesse compartimento por lipases, formando ácidos graxos não esterificados que são parcialmente hidrogenados pelas bactérias ruminais, resultando na absorção de ácidos graxos livres mais saturados do que os existentes nos alimentos originais (HOCQUETTE & BAUCHART, 1999). Em todos os mamíferos, cadeias médias de ácidos graxos são absorvidas no intestino delgado e são secretadas no sistema porta principalmente como AGNE e, embora ácidos graxos de cadeia curta sejam absorvidos também no intestino delgado, neste órgão são reesterificados, resultando nos triglicérides que são incorporados aos quilomícrons e às VLDL e são transportados pelo sistema linfático e também pelo sistema porta (HOCQUETTE & BAUCHART, 1999). Sendo assim, justifica-se o fato de ter havido diminuição dos AGNE de T0 em relação ao momento T1 nos cordeiros, principalmente em decorrência da mudança da composição do alimento desses últimos.

Deve ser comentado que houve tendência ($P=0,0698$) dos cordeiros nascidos de ovelhas suplementadas com vitamina E apresentarem, aos dois dias de vida, maiores teores de AGNE do que os nascidos de ovelhas não suplementadas, fato que pode estar relacionado à maior mobilização, que já ocorre nesse período, das reservas corporais por parte dos cordeiros. Os valores de cortisol encontrados foram maiores em T0 com progressiva diminuição em T1, sendo, portanto, influenciados apenas pela faixa etária dos cordeiros. Este evento concorda com os resultados em cordeiros de Melo *et al.* (2013) e Alves *et al.* (2013) e

em bezerros de Baumrucker & Blum (1993), Hadorn *et al.* (1997), Lee *et al.* (1995) e Ronge & Blum (1988), os quais obtiveram resultados semelhantes em ambas espécies, ou seja, o cortisol inicialmente era elevado ao nascimento e, após a ingestão do colostro, apresentou redução progressiva ao longo de quatro semanas. Logo após o nascimento, a sobrevivência do recém-nascido depende de intensas mudanças nos padrões fisiológicos de respiração e circulação, sendo assim o animal busca adaptação que depende da ativação do eixo hipotálamo-hipófise, sendo uma das melhores formas de avaliar essas modificações fisiológicas, a mensuração do hormônio cortisol, um vigoroso estimulador do metabolismo (BAYAZIT, 2009; WOOD, 1999), que também está envolvido na mobilização de reservas de lipídeos.

Os valores encontrados de BHB mostraram que a suplementação com vitamina E nas ovelhas no 108^a de gestação determinou maiores concentrações de BHB no cordeiro aos 2 dias de vida, enquanto a suplementação dos cordeiros ao nascimento determinou maior BHB aos 28 dias de vida. Aos dois dias de vida, embora os cordeiros tenham superado boa parte das adaptações orgânicas importantes, decorrentes da transição do ambiente intrauterino para o extrauterino, essas serão realmente concluídas quando o volume de alimento ingerido for adequado para estabelecer a glicemia sem haver a necessidade de obter energia por meio da metabolização de corpos cetônicos e lactato que, em humanos, são os responsáveis em prover energia adicional para o cérebro depois de 12 horas do nascimento (MORTON & BRODSKY, 2016). Nessa fase de transição há aumento das atividades metabólicas e endócrinas para dar suporte à pressão sanguínea e manutenção da glicemia, que, após o nascimento, é mantida pelo aumento dos teores de catecolaminas e glucagon e pela redução nos teores de insulina (MORTON & BRODSKY, 2016). Assim, pode-se inferir, frente aos dados de menor sensibilidade insulínica para os animais nascidos de ovelhas suplementadas que, esses cordeiros tinham maiores teores de BHB aos dois dias de vida, por estarem mobilizando mais reservas energéticas para manter a glicemia, não diferiu entre os indivíduos.

Quanto ao efeito da suplementação do cordeiro interferindo nos teores de BHB aos 28 dias de vida, se atribui que, a suplementação desses animais, melhorou de alguma forma a conversão do BHB advindo da alimentação por meio da conversão do epitélio ruminal. Devido ao fato dos cordeiros já estarem consumindo feno aos 28 dias de idade, pode-se considerar que essa diferença está relacionada ou à maturidade metabólica das células do epitélio ruminal, ou então ao consumo de alimento. Como não houve diferença no ganho de peso e no ECC, que foram crescentes ao longo do presente estudo e não foram identificados

estudos que considerassem essas possibilidades, sugere-se que mais estudos sejam conduzidos para verificar essas suposições.

Apesar dessas diferenças evidenciadas, os valores de BHB permaneceram dentro dos valores fisiológicos para a espécie ovina, que são considerados adequados quando inferiores a 0,7 mmol/L (PUGH, 2005). Maiores valores de BHB foram observados em T1 quando comparados a T0, refletindo o aumento no consumo de matéria seca pelos animais com o avanço da idade (WITTWER, 2000). Portanto, o presente estudo concorda com Suarez *et al.* (2006), que observaram variações crescentes nas concentrações plasmáticas de acetato e BHB com o desenvolvimento ruminal de bezerros. Quigley *et al.* (1991) avaliaram as mudanças que ocorrem nas concentrações de BHB em bezerros desmamados e observaram as mudanças crescentes de BHB durante as semanas, servindo de indicativo do desenvolvimento da função epitelial.

Assim como o hormônio cortisol, as maiores concentrações de insulina foram observadas aos dois dias de vida em relação aos 28 dias após o nascimento. O mesmo foi encontrado em cordeiros nos estudos de Melo *et al.* (2013) e Alves *et al.* (2013); e, em bezerros, nos estudos de Ronge & Blum (1988), Baumrucker & Blum (1994), Lee *et al.* (1995) e Hadorn *et al.* (1997). A justificativa para tais resultados se deve ao fato de os neonatos ao ingerirem o colostro, leite ou seu sucedâneo e apresentarem aumento na glicemia, pois esses alimentos apresentam lactose que é substrato para a gliconeogênese (HADORN *et al.*, 1997). Em consequência, há maior produção e concentração de insulina para que haja o aproveitamento e metabolização da glicose circulante (BLUM & HAMMON, 2000; MEARS, 1993). Esses resultados de insulina também podem ser atribuídos ao comportamento alimentar do cordeiro que foi diferente nos dois momentos do presente estudo, pois logo que nasceram o hábito de mamar foi mais frequente e o leite era a única fonte de alimento e, aos 28 dias, as mamadas eram mais espaçadas e os cordeiros procuravam alimento sólido, em especial feno, que ficava à vontade para os animais.

Os valores médios encontrados de glicose foram menores aos 28 dias de idade do que aos dois dias. Estes achados podem ser justificados ou pelos teores elevados de cortisol nesse período que exercem influência direta na glicemia ou ainda pela ingestão do colostro, o qual cumpre sua função de fornecer elementos para o desenvolvimento do sistema imune do neonato, porém interfere diretamente na absorção e no metabolismo de carboidratos por meio do estímulo da enzima lactase no intestino delgado, aumentando a digestão e absorção de glicose e galactose, além de fornecer substrato para a gliconeogênese, que determinará o aumento das concentrações de glicose após a alimentação dos cordeiros (GIRARD, 1986;

KURZ, 1992). Outra forma de justificar os resultados é o livre acesso que os cordeiros tinham aos alimentos sólidos das ovelhas, como feno e ração, os quais contribuíram para o início do desenvolvimento ruminal dos neonatos. Em ruminantes, conforme há o desenvolvimento do animal, há também o desenvolvimento do rúmen, com progressiva redução do uso de glicose (YOUNG *et al.*, 1970).

Essa maior glicemia, na fase inicial da vida extrauterina, embora frequente, poderia ser um sinalizador de quadro de resistência insulínica. Apesar de não ser considerado ‘*gold standard*’, o cálculo do RQUICKI pode ser utilizado para estimar a sensibilidade insulínica, onde menores valores para essa variável estão relacionados à menor sensibilidade insulínica ou mesmo à resistência insulínica (RABASA-LHORET *et al.*, 2003). Os valores médios de RQUICKI foram maiores em T1 do que em T0, o que nos mostra que, com o aumento da idade, no período considerado, também há aumento da sensibilidade à insulina. Em ruminantes há sugestão da inclusão na fórmula do RQUICK da variável BHB para melhorar a acuidade desse índice, já que foi desenvolvido para uso em monogástricos (humanos), espécies onde se consegue garantir estado de jejum em relação à glicemia e à insulinemia; fato não observado em ruminantes, devido ao rúmen, que representa um reservatório de alimento para longos períodos de jejum (BALOCH *et al.*, 2008). No presente estudo, a inclusão do BHB ao cálculo do RQUICKI permitiu visualização de interação entre ovelha e tempo e tendência para efeito de cordeiro e tempo ($P=0,0744$). Portanto, cordeiros nascidos de ovelhas que receberam vitamina E no 108º de gestação, independente de receberem a vitamina, apresentaram menor sensibilidade aos dois dias de vida em relação aos cordeiros nascidos de ovelhas não suplementadas. Essa menor sensibilidade insulínica determinou aumento nos teores de BHB e tendência a aumento, no mesmo momento, isto é, aos 2 dias de vida e para cordeiros nascidos de ovelhas suplementadas com a vitamina das concentrações de AGNE ($P=0,0698$), indicando que houve maior metabolização das reservas de gordura para esse grupo de animais. Deve-se ressaltar que o BHB tem duas origens; a primeira na cetogênese hepática, pela redução do acetoacetato, que ocorre em todas as espécies animais; e a segunda por meio da oxidação do butirato, que ocorre exclusivamente nas células do epitélio ruminal (LAEGGER *et al.*, 2010); assim, após 48 horas do nascimento os cordeiros não possuíam rúmen desenvolvido, esse maior teor de BHB é atribuído ao metabolismo dos AGNE. Além da ação antioxidante, há possibilidades da vitamina E atuar melhorando a ação da insulina, consequentemente melhorando a eficiência do metabolismo energético, por aumentar sensibilidade à esse hormônio (NOCKELS *et al.*, 1979; FANG *et al.*, 2010), mas esses resultados não foram confirmados no presente estudo, aliás, o que se observou foi que

houve menor sensibilidade insulínica nos cordeiros nascidos de ovelhas suplementadas e que também apresentaram, no mesmo momento, maiores teores plasmáticos de alfa-tocoferol.

Apesar de esses cordeiros terem sido suplementados 24 horas antes da coleta de sangue (T0), o que permitiria que fosse detectado o pico plasmático decorrente dessa aplicação, como observado por Hidioglou *et al.*, (1991) que notaram pico plasmático de alfa-tocoferol entre 7 e 48 horas após injeção intramuscular; no presente estudo não foi observado aumento até 24 horas da aplicação da vitamina. Porém, foi observada interação ovelha e tempo para as concentrações plasmáticas de alfa-tocoferol, com maiores teores para cordeiros nascidos de ovelhas suplementadas, aos dois dias de vida em relação aos cordeiros nascidos de ovelhas não suplementadas. Este fato pode ser justificado por dois motivos, pois a suplementação das ovelhas ocorreu no período de colostrogênese, onde as vitaminas lipossolúveis se concentram (NJERU *et al.*, 1994; HIDIROGLOU *et al.*, 2001) e também pela transferência transplacentária de vitamina E, já que esta, em ovinos, é considerada satisfatória (CAPPER *et al.*, 2005). Os valores elevados de vitamina E plasmática corroboram os achados em ovinos por Daniels *et al.* (2000), que ao avaliarem a resposta imune de ovelhas e cordeiros, após a suplementação com 400 UI de vitamina E antes do parto, encontraram aumento na concentração de alfa-tocoferol no colostro quando comparadas com a ovelhas não suplementadas. O presente trabalho concorda também com o estudo de Capper *et al.* (2005), os quais identificaram em ovelhas suplementadas da 6ª semana pré-parto até a 4ª pós-parto com vitamina E aumentou os teores de alfa-tocoferol no colostro, no leite e no plasma da ovelha e do cordeiro, sendo neste último até 14 dias de idade. Corrobora com essa hipótese o trabalho feito com suínos por Pinelli-Saavedra & Scaife (2005), que avaliaram os efeitos da suplementação das vitaminas E e C na dieta de fêmeas suínas durante a gestação e a lactação. Neste experimento, os autores verificaram que as concentrações de vitamina E no colostro e no leite foram maiores quando comparadas com o grupo que não recebeu suplementação de vitamina E. Outro estudo que forneceu 60 ou 500 mg de vitamina E/kg de ração dos 108 dias de gestação até o final da lactação, encontrou que o leite das porcas alimentadas com 500 mg de vitamina E/kg de ração continha aproximadamente o dobro de alfa-tocoferol quando comparado com o leite das porcas que receberam 60 mg de vitamina E/kg (LAURIDSEN *et al.*, 2007). Em humanos, Melo *et al.* (2017) estudaram sobre os efeitos no colostro da suplementação materna com cápsulas que continham 400 UI de alfa-tocoferol e encontraram aumento nas concentrações deste composto, apresentando concentrações médias nas mulheres suplementadas aumentadas em 61% de vitamina E, passando de $1.509,3 \pm 793,7$ antes da suplementação para $2.346,9 \pm 1203,2$ g/dL.

Pela importância da vitamina E como antioxidante, o metabolismo oxidativo dos cordeiros foi avaliado por meio das atividades das enzimas antioxidantes glutathione peroxidase (GSH-Px) e superóxido dismutase (SOD); bem como outros marcadores de *status* antioxidantes como a habilidade de redução do ferro plasmático (HRFP) e *status* oxidante total (TAS); e um marcador da produção de substâncias oxidativas, o ácido tiobarbitúrico (TBARS).

Os valores médios de HRFP foram maiores aos dois dias de vida (T0), havendo redução aos 28 dias após o nascimento (T1). A HRFP é uma forma de mensurar a habilidade global do indivíduo a resistir ao estresse oxidativo, que tenderá a diminuir à medida que o animal se desenvolve e se adapta às novas condições metabólicas. Estes dados concordam com o trabalho realizado em humanos de Friel *et al.* (2004), onde os valores de HRFP em recém-nascidos são altos e sofrem redução devido à maior resposta antioxidante por consequência do estresse existente no parto.

No caso das atividades das enzimas GSH-Px e SOD e das concentrações TAS, verificou-se aumento dos valores médios para essas variáveis em T1 em relação ao momento T0. Estes achados concordam com os dados em suínos e humanos de Rickett *et al.*, (1990), Friel *et al.*, (2004) e Yin *et al.*, (2013). Estes pesquisadores descreveram que neonatos possuem reserva de agentes antioxidantes provenientes de suas mães. Entretanto, a quantia não os protege por não ser suficiente, uma vez que os menores valores de SOD e GSH-Px são encontrados no momento do nascimento. Em consequência, o dano oxidativo estabelecido estimula os sinalizadores de genes antioxidantes, que por sua vez, produzem e liberam mais antioxidantes. Desta forma, ocorre o equilíbrio entre agentes oxidantes e antioxidantes com o desenvolvimento das defesas não oxidativas do neonato (DAVIS & AUTEN, 2010; YIN *et al.*, 2013).

Não foi evidenciado qualquer efeito quanto aos dados de TBARS, provavelmente devido aos cordeiros terem conseguido se adaptar de forma adequada às demandas típicas impostas pelo período, mesmo nos animais que mobilizaram mais reservas, como observado pelos dados de AGNE, BHB. Nesses animais até se esperaria maior demanda das reservas antioxidantes ou então aumento das substâncias oxidantes, como observado nas fêmeas que mobilizam reservas no período de transição (CELI, 2010), mas isso não ocorreu. No decorrer do experimento, os cordeiros mantiveram-se bem alimentados e hígidos, ou seja, não foram expostos a desafios que os levassem ao estresse oxidativo. Wispe *et al.* (1985) e Friel *et al.* (2004) observaram, em humanos, e Yin *et al.*, (2013), observaram em suínos, maiores teores de TBARS nos recém-nascidos do que de indivíduos de outras idades. No trabalho de Yin *et*

al (2013), os elevados valores de TBARS em leitões com um dia de vida, apresentaram redução gradativa com o progredir da idade.

Os cordeiros utilizados neste experimento não sofreram desafio metabólico relevante, uma vez que não tiveram restrição alimentar, problemas sanitários, nem estavam expostos às intempéries e superlotação. Além disso, nasceram de partos eutócicos, mamaram o colostro diretamente em suas mães e o mesmo aconteceu com o leite, salvo em alguns casos, nos quais a ovelha rejeitou o cordeiro, mas este foi suplementado com leite em pó ou sucedâneo por meio de mamadeiras, sem ser afastado da ovelha. Portanto, o fato do TBARS não ter aumentado tanto em T0, quanto em T1, confirma a não ocorrência de estresse oxidativo nos cordeiros.

Os valores de ácido úrico indicaram que quando ovelha e cordeiros são suplementados com vitamina E, há discreto aumento na concentração de ácido úrico aos dois dias de vida. Porém, quando a ovelha não for suplementada, mas o cordeiro sim, o aumento será de maior magnitude no mesmo período. Independentemente do grupo avaliado o manejo das ovelhas e de seus cordeiros durante o presente estudo não promoveu acentuadas condições estressantes afora as já esperadas pelo o parto, conforme já descrito. Esse efeito observado do ácido úrico deve estar relacionado a seu papel no metabolismo oxidativo, como um antioxidante. Como as ovelhas suplementadas passaram maiores quantidades de vitamina E para os cordeiros, quer seja pelo colostro quer seja pela transferência placentária, conforme já discutido, conclui-se que esses cordeiros tenham mais reservas antioxidantes aqui apenas evidenciadas pelo comportamento ácido úrico, em especial quando se observa o impacto da aplicação da vitamina E nos cordeiros nascidos de ovelhas não suplementadas. Em revisão sobre o papel do ácido úrico com antioxidante, Glantzounis *et al.* (2005), observam esse metabólito pode representar um dos mais importantes antioxidantes de baixo peso molecular nos fluídos biológicos de humanos. O ácido úrico está presente principalmente no interior das células e em todos os tecidos corporais, e, normalmente, possui baixos teores plasmáticos. É um substrato oxidável para o sistema heme proteína/H₂O₂ e é capaz de proteger a célula contra o dano oxidativo por ser um doador de elétrons e/ou então por sua ação como inibidor específico de radicais gerados pela decomposição do peroxinitrito gerado em função da interação do óxido nítrico com o ânion superóxido (GLANTZOUNIS *et al.*, 2005). Apesar de não terem sido encontrados na literatura trabalhos que relatassem elevação dos valores de ácido úrico em neonatos especialmente relacionada à suplementação com vitamina E em ruminantes, bem como sua função antioxidante em situação como no presente estudo, mais

estudos devem ser realizados, principalmente em ambientes mais desafiadores para que essa possibilidade seja confirmada.

Os valores tanto para o peso quanto para o escore de condição corporal (ECC) foram maiores no momento T1 quando comparados com o T0. Isso é o esperado, uma vez que os animais tinham livre acesso ao leite materno ou eram amamentados com mamadeira e, por ficarem junto com as ovelhas, também dispunham de feno à vontade.

Os valores dos AUC do BHB, da glicose, dos AGNE e da insulina referentes aos cordeiros nascidos de ovelhas que receberam vitamina E aos 108º dias de gestação, e que também foram suplementados via parenteral com o mesmo composto antioxidante, não foram influenciados por qualquer das interações e nem mesmo pelos efeitos principais de ovelha, cordeiro e tempo. Apenas o AUC da insulina apresentou tendência à interação ovelha*cordeiro ($P=0,1107$), ou seja, a suplementação da ovelha e/ou do cordeiro, por determinar menores valores de AUC da insulina, tendeu a promover maior sensibilidade à insulina naqueles animais. Esse fato faz pensar no RQUICK BHB, que só não pode ser melhor discutido por não ter havido um paralelo da AUC insulina logo após o nascimento, momento em que se observou que as ovelhas suplementadas determinaram menor sensibilidade insulínica em seus cordeiros. Assim, mais estudos são necessários para confirmar a sensibilidade do RQUICK BHB como marcador de sensibilidade insulínica em cordeiros até quatro semanas de vida.

6 CONCLUSÕES

A administração parenteral de 60 UI/kg de vitamina E em ovelhas no 108º dia de gestação e/ou nas primeiras 24 horas de vida de cordeiros:

1. diminuiu a sensibilidade insulínica nos cordeiros com 48 horas de vida e nascidos das ovelhas suplementadas com vitamina E.
2. melhorou o status antioxidante, mensurado pelos teores de ácido úrico, dos cordeiros frente à suplementação destes com 24 horas de vida;
3. aumentou as concentrações de alfa-tocoferol sérico, aos dois dias de vida nos cordeiros nascidos de ovelhas suplementadas com vitamina E;
4. em relação ao perfil produtivo, não influenciou o ganho de peso e o ECC até a quarta semana de vida do cordeiro mas, melhorou o metabolismo ruminal dos cordeiros que receberam vitamina E, após a quarta semana de vida, mensurado pelos maiores teores de BHB;

Assim, o presente estudo não nos permite recomendar a suplementação com a dose de 60 UI/kg de peso vivo à ovelha por reduzir a sensibilidade insulínica do cordeiro aos dois dias de vida; porém a suplementação com vitamina E nos cordeiros após 24 horas do nascimento parece importante para melhorar o metabolismo ruminal na quarta semana de vida e o status antioxidante desses animais após um mês de vida.

REFERÊNCIAS

ABELL, L.L.; LEVY, B.B.; BRODIE, B.B.; KENDALL, F.E. A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. **J Biol Chem.** v.195(1) mar, p.357-66, 1952.

ANUGU, S.; PETERSSON-WOLFE, C. S.; COMBS JR., G. F.; PETERSSON, K. H. Effect os vitamin E on the imune system of ewes during late pregnancy and lactation. **Small Ruminant Research.** v. 111, p. 83-89, 2013.

ARMSTRONG, D. e BROWNE, R. The analysis of free radicals, lipid peroxides, antioxidant enzymes and compounds related to oxidative stress as applied to the clinical chemistry laboratory. **Adv. Exp. Med. Biol.** v.366, p.43–58, 1994.

AYLOVA, V.; ILKOVA, P. Photometric determination of micro amounts of calcium with arsenazo iii. **Anal Chem Acta.** v.53(1). p.194-198, 1971.

BALOGH, O.; SZEPES, O.; KOVACS,K.; KLUCSAR, M.; REICZIGEL, J.; ALCAZAR, J.A.; KERESZTES, M.; FEBEL, H.; BARTYIK, J.; FEKETE, S.G.; FESUS, L; HUSZENICZA, G.Interrelationship of growth hormone AluI polymorphysm, insulin resistance, milk production and reproductive performance in Holstein-Friesian cows. **Veterinarni Medicina,** v.53, n.11,p.604-616, 2008.

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse Oxidativo: Relação Entre Geração De Espécies Reativas E Defesa Do Organismo. **Química Nova,** v. 29, n. 1, p. 113-123, 2006.

BARTELS, H.; BOHMER, M. Serum creatinine determination without protein precipitation. **Clin chim acta.** v.37, p.193, 1972.

BASSETT, J. M. Endocrine factors in the control of nutrient utilization: ruminants. **Proc. Soc.** v.37, p.273-280, 1978.

BAUMRUCKER, C.R., BLUM, J.W. Secretion of insulin-like growth factors in milk and their role in the neonate. **Livest. Prod. Sci.** v.35, p.49–74, 1993.

BAYAZIT, V.; DEMIR, N.; TOSUN, F. Evaluation of Relationships among Cortisol, Stress, Autism and Exercise. **Australian Journal of Basic and Applied Sciences,** v. 3, p.1013-1021, 2009.

BAYNES, J.W. Role of oxidation stress in development of complications in diabetes. **Diabetes**. v.40, p. 405-412, 1991.

BELL, A. W. e BAUMAN, D.E.. Adaptations of glucose metabolism during pregnancy and lactation. **J. Mammary Gland Biol. Neoplasia**. v. 2, p.265–278, 1997.

BELL, A. W. Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. **J. Anim. Sci.** v.73, p.2804–2819, 1995.

BENESI, F. J. **Hematologia de bezerros recém-nascidos, Influência da asfixia neonatal, do tipo de parto e da ingestão de colostro sobre a crase sanguínea**; tese (livre-docência) Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia; Universidade de São Paulo; São Paulo; 1992.

BENESI, F.J.; LEAL, M.L.R.; LISBÔA, J.A.N.; COELHO, C.S.; MIRANDOLA, R.M.S. Parâmetros bioquímicos para avaliação da função hepática em bezerras sadias, da raça Holandesa, no primeiro mês de vida. **Ciência Rural**, v. 33, n. 2, p. 311-317, 2003.

BLUM, J.W.; HAMMON, H. Colostrum effects on the gastrointestinal tract, and on nutritional, endocrine and metabolic parameters in neonatal calves. **Livestock Production Science**, v.66, n.2, p.151-159, 2000.

BÓRNEZ, R.; LINARES, M.B.; VERGARA, H. Haematological, hormonal and biochemical blood parameters in lamb: Effect of age and blood sampling time. **Livestock Science** v.121, p. 200–206, 2009.

BOSSAERT, P.; LEROY, J.L.M.R.; DE CAMPENEERE, S.; DE VLIEGHER, S.; OPSOMER, G. Differences in the glucose-induced insulin response and the peripheral insulin responsiveness between neonatal calves of the Belgian Blue, Holstein-Friesian, and East Flemish breeds. **J. Dairy Sci.** v.92, p.4404–4411, 2009.

BOYD, J.W. Serum enzyme changes in newborn calves fed colostrum. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 18, n. 2, p. 47-51, 1989.

BRAUN, J.P.; BERNARD, P.; BURGAT, V.; RICO, A.G. Gamma glutamyl transferase in domestic animals. **Veterinary Research Communications**, v. 6, n. 2, p. 77-90, 1983.

BRITTI, D.; MASSIMINI, G.; PELI, A.; LUCIANI, A.; BOARI, A. Evaluation of serum enzyme activities as predictors of passive transfer status in lamb. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 6, p. 951-955, 2005.

BUCOLA G, DAVID H. Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. **Clin Chem.** v.19, p.476-82, 1973.

BURTON, G. W.; INGOLD, K. U.; Autoxidation of biological molecules. In: The oxidant activity of vitamin E and related chain-breaking phenolic antioxidants in vitro. **J. of the Am. Chem. Society.** V 103, p. 6742-6777, 1981.

BYERS, S.R.; KRAMER, J.W. Normal hematology of sheeps and goats. In: WEISS, D.J.; WARDROP, K.J. **Schalm's Veterinary Hematology** 6th ed – Iowa: Wiley Blackwell, 2010, p.836-842.

CAPPER, J. L.; WILKINSON, R. G.; KASAPIDOU, E.; PATTINSON, S. E.; MACKENZIE, A. M.; SINCLAIR, L. A. The effect of dietary vitamin E and fatty acid supplementation of pregnant and lactating ewes on placental and mammary transfer of vitamin E to the lamb. **British Journal of Nutrition** v. 93, p. 549–557, 2005.

CARLOS, M. M. L. **Bioquímica sérica e eritrograma em ovinos da raça Morada Nova: Influência da idade, do sexo e do escore corporal.** 2010, 47f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal – Área de concentração Programa de Pós-graduação em Ciência Animal) Universidade Federal Rural do Semi-árido, Campus Mossoró, 2010.

CARLSON, G. P. Fluid, electrolyte and acid-base balance. In: KANEKO, J. J. (Ed.). Clinical biochemistry of domestic animals. 4. ed. San Diego: **Academic Press**, 1989. p. 543-572.

CARROLL, K. K.; HAMILTON, R. M. G.; Plasma cholesterol levels in suckling calves, lambs, pigs and colts. **Lipids**, v.8 p. 635-640, 1973.

CARSTENS, G.E. Cold thermoregulation in the newborn calf. **Veterinary Clinics of North America.** v.10, n.1, p.69-106, 1994.

CELI, P., DI TRANA, A., & CLAPS, S. Effects of Plane of Nutrition on Oxidative Stress in Goats During the Peripartum Period. **Veterinary Journal** (London, England:1997), 184(1), 95-9, 2010. Doi: 10.1016/J. Tvjl, 2010.

COELHO, S.G. Criação de bezerros. In: II Simpósio Mineiro de Buiatria, Belo Horizonte, Minas Gerais, **Anais...** Minas Gerais: UFMG, 2005.

CUNNINGHAM, J. G. e B. G. KLEIN. Endocrine glands and their function. P. 428–64 in **Textbook of Veterinary Physiology.** 4.ed. Saunders/Elsevier, St. Louis, MO, 2007.
CUNNINGHAM, J.G. Termorregulação. In:_____ **Tratado de fisiologia veterinária** 3ºed – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, p.550-561.

- DA SILVA, V.D.; NOGUEIRA, R. M.B. Diabetes mellitus experimental induzido com aloxana em ratos Wistar. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.** v.36(1), p.9-15, 2015.
- DANIELS, J. T.; HATFIELD, P. G.; BURGESS, D. E.; KOTT, R. W.; BOWMAN, J. G. P. Evaluation of ewe and lamb immune response when ewes were supplemented with vitamin E. **J. Anim. Sci.** v78, p.2731–2736, 2000
- DAVIS, J.M.; AUTEN, R.L. Maturation of the antioxidant system and the effects on preterm birth. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, v.15, p.191-195, 2010.
- DAVIS, K.J.A.; QUINTANILHA, A.; BROOKS, G.A.; PARKER, L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. **Biochem and Biophys Res Com.** v.107, n.4, p.1198-1205, 1982
- DE KOSTER, J.D.; OPSOMER, G. Insulin resistance in dairy cows. **Veterinary Clinics of North America-Food Animal Practice.** v. 29, p.299–322, 2013.
- DEFRONZO, R.A.; TOBIN, J.D.; ANDRES, R. Glucose clamp technique-method for quantifying insulin-secretion and resistance. **Am J Phys.** v.237(3), p.214–223, 1979.
- DICKINSON, J.E.; MEYER, B.A.; CHMIELOWIEC, S.; PALMER, S.M. streptozocin-induced diabetes mellitus in the pregnant ewe. **Am J Obstet Gynecol.** v.165(6 Pt 1), p.1673-1677, 1991.
- DOUMAS, B.T.; WATSON, W.A.; BIGGS, H.G. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. **Clin. Chim. Acta.** v.31, p.87, 1971.
- DWYER, C. M. Behavioural development in the neonatal lamb: effect of maternal and birth-related factors. **Theriogenology**, v. 59, p. 1027–1050, 2003.
- DWYER, C. M. The welfare of the neonatal lamb. **Small Rumin. Res.**, v. 76, p. 31-41, 2008.
- DWYER, C.M. Genetic and physiological determinants of maternal behavior and lamb survival: Implications for lowinput sheep management. **J Anim Sci**, v.86, p.E246-E258, 2008.
- ECKERSALL, P.D. Proteins, proteomics and the dysproteinemias. In: KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. (Eds.) **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. San Diego: Academic Press, 2008. p. 117-155.

FAGLIARI, J. J. et al. Relacao entre o nivel serico de gamaglobulinas e as atividades de gamaglutamiltransferase, fosfatase alcalina e aspartato aminotransferase de bezerros recém-nascidos. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 48, p. 105-112, 1996.

FANG, F.; KANG, Z.; WON, C. Vitamin E tocotrienols improve insulin sensitivity
FEITOSA, F.L.F. Exame físico geral ou de rotina. In: FEITOSA, F.L.F. **Semiologia veterinária a arte do diagnóstico**. 2ª edição. São Paulo: Ed. Roca, 2008. p. 94-97.

FEITOSA, F. L. F.; BIRGEL, E. H.; MIRANDOLA, R. M. S.; PERRI, S. H. V. Proteinograma sérico de bezerros holandeses do nascimento até um ano de vida. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 8, n. 2, p. 105-108, 2001.

FEITOSA, F.L.F.; MENDES, L.C.N.; PEIRÓ, J.R.; CIARLINI, P.C.; MARQUES, F.J.; TAKADA, L.; et al. Comparação do proteinograma e da atividade da gamaglutamiltransferase no soro sanguíneo de bezerros e de cabritos após ingestão de colostro. **Ars Veterinaria**. v.22(1), p.16-21, 2006.

FEITOSA, F.L.F.; MENDES, L.C.N.; PEIRÓ, J.R.; CADIOLI, F.A.; YANAKA, R.; BOVINO, F.; FÉRES, F.C.; PERRI, S.H.V. Influência da faixa etária nos valores de enzimas hepáticas e de uréia e creatinina em bezerros holandeses do nascimento até os 365 dias de vida. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, v. 10, n. 2-3, p. 54-61, 2007.

FERNANDES, S. R.; FREITAS, J. A.; SOUZA, D. F.; KOWALSKI, L. H.; DITTRICH, R. L.; JUNIOR, P. R.; SILVA, C. J. A. Lipidograma como ferramenta na avaliação do metabolismo energético em ruminantes. **Revista Brasileira de Agrociência**, v.18, n.1-4, p.21-32, jan-mar, 2012.

FERREIRA, F. Stress oxidative e dano oxidative muscular esquelético: Influência do exercício agudo inabitual e do treino físico. **Rev Port Cien Desp**. v.7(2), p.257-275, 2007.

FINCO, D.R.; KANEKO, J.J. Clinical biochemistry of domestic animals. 4. ed. San Diego, **Academic Press**.1989.

GARDNER, D. S. et al. Programming of glucose-insulin metabolism in adult sheep after maternal undernutrition. American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative **Physiology**, Bethesda, v. 289, p. 947-954, 2005.

GASPARELLI, E.F.; CAMARGO, D.G.; YANAKA, R.; FÉRES, F.C.; VIEIRA, R.F.C.; PERRI, S.H.V., et al. Influência do tipo de parto nos valores das enzimas hepáticas e de uréia e creatinina de bezerros Nelore oriundos de fertilização in vitro (FIV) e in vivo (FV) ao nascimento e às 24 horas de vida. **Veterinária e Zootecnia**. v.15(2), p.360-389, 2008.

GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M.A. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v.50, n.2, Abril, 2006

GIRARD, J. Gluconeogenesis in late fetal and early neonatal life. ***Biol Neonate***. v. 50, p. 237–258, 1986.

GIUGLIANO, D.; CERIELLO, A.; PAOLISSO, G. Diabetes Mellitus, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Which Role for Oxidative Stress?. ***Metabolism***, v.44, n. 3, p.363-368, 1995.

GLANTZOUNIS, G. K.; TSIMOYIANNIS, E. C.; KAPPAS, A. M.; GALARIS, D. A. Uric Acid and Oxidative Stress. ***Current Pharmaceutical Design***, v.11,n.32, p. 4145-4151, 2005

GONZÁLEZ, F. H. D. Composição bioquímica do leite e hormônios da lactação. In: **Uso do leite para monitorar a nutrição e o metabolismo de vacas leiteiras**. Gráfica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre., 2001.

GONZÁLEZ, F. H. D.; BARCELLOS, J.; PATIÑO, H. O.; RIBEIRO, L. A. V.; Perfil metabólico em ruminantes: seu uso em nutrição e doenças nutricionais. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 108p., 2000.

GONZÁLEZ, F.H.D. Composição bioquímica do leite e hormônios da lactação. In: **Uso do leite para monitorar a nutrição e o metabolismo de vacas leiteiras**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2001.

GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Introdução à bioquímica veterinária**. 2. Ed Porto Alegre: 2006. 364p. UFRGS, 2006.

GREEN, L.E.; MORGAN, K.L. Mortality in early born, housed lambs in south-west England. ***Preventive Veterinary Medicine***. v.17, p.251-261, 1993.

GREENWOOD, P.L.; HUNT, A.S.; HERMANSON, J.W. AND BELL, A.W. 2000. Effects of birth weight and post-natal nutrition on neonatal sheep. II. Skeletal muscle growth and development. ***J Anim Sci***, 78: 50-61.

GREGORY, L. **Valores padrões de referência de parâmetros bioquímicos séricos utilizados na avaliação das funções hepática e renal de bovinos da raça Jersey, criados no Estado de São Paulo. Influência de fatores etários, sexuais e da Infecção pelo Vírus da Leucose dos Bovinos**. 1995, 161 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1995.

GREGORY, L.; BARDESE, C.B.; BIRGEL JR., E.H.; MEIRA JR., E.B.S.; PIVA, F.M.; HASEGAWA, M.Y. Lipidograma e glicemia de caprinos da raça Saanen, durante os primeiros dias de vida. **Ars Veterinaria**, v. 25, n. 3, p. 109-115, 2009.

GRUMMER, R. R. Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows. **Journal of dairy Science**, v. 76, n. 12, p. 3882-3896, 1993 ISSN 0022-0302.

GUILLOTEAU P, LE HUEROU-LURON I, TALLEC M, BEAUFILS M, TOULLEC R. Effect of age and weaning on development of digestive tract of lambs. In: **Proceedings of Symposium on Growth in Ruminants: Basic Aspects, Theory and Practice for the Future**, J.W. Blum, T. Elsasser, P. Guilloteau (eds). Berne, Switzerland, 1998.

HADORN, U.; HAMMON, H.; BRUCKMAIER, R.; BLUM, J.W. Delaying colostrum intake by one day has important effects on metabolic traits and on gastrointestinal and metabolic hormones in neonatal calves. **J. Nutr.** v.127, p. 2011–2023, 1997.

HALLIWELL, B. e CHIRICO, B. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. **Am. J. Clin. Nutr.** v.57, p.715–725, 1993.

HALLIWELL, B. GUTTERIDGE, J.M.C. Free radicals in biology and medicine. 3 ed. New York; **Oxford University Press**, p.936, 2001.

HANCOCK, R.D.; COE, A.J.; SILVA, F.C. Perinatal mortality in lambs in Southern Brazil. **Tropical Animal Health Production**. v.28, n.4, p.266-272, 1996.

HAYANGMI, N., M. JINSAN, J. YISEOK, O. H. TACHO, P. YONGHO AND R. H. HONG. Study of plasma β -carotene concentration in dairy cows. **Korean J. Vet. Res.** 39:1021-1027, 1999.

HAYIRLI A. The role of exogenous insulin in the complex of hepatic lipidosis and ketosis associated with insulin resistance phenomenon in postpartum dairy cattle. **Vet Res Commun.** v.30(7), p.749–774, 2006.

HAYIRLI, A.; GRUMMER, R. R.; NORDHEIM, E.; CRUMP, P. Animal and dietary factors affecting feed intake during the prefresh transition period in Holsteins. **Journal of Dairy Science**, v. 85, n. 12, p. 3430-3443, 2002.

HEBBEL RP. ERYTHROCYTE ANTIOXIDANTS AND MEMBRANE VULNERABILITY. **J Lab Clin Med**1986; 107: 401-4. Larson, R. A.; Naturally Occurring Antioxidants, **Lewis Publishers**: New York, p. 7, 1997.

HIDIROGLOU, M.; KARPINSKI, K. Disposition kinetics and dosage regimen of vitamin E administered intramuscularly to sheep. **Br. J. Nutr.**, v.65, p.465, 1991.

HIDIROGLOU, M.; BATRA, T. R.; ROY, G. L. Changes in plasma α -tocopherol and selenium of gestating cows fed hay or silage. **Journal of Dairy Science**, v.77, p.190-5, 1994.

HOCQUETTE, J.F.; BAUCHART, D. Intestinal absorption, blood transport and hepatic and muscle metabolism of fatty acids in preruminant and ruminant animals. **Reprod Nutri Dev**, v. 39, p.27-48, 1999.

HOLTENIUS P., HOLTENIUS K. A model to estimate insulin sensitivity in dairy cows. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v.49, p.29–31, 2007.

J.CSAPÓ; Z. CSAPÓ-KISS; T. G. MARTIN; J. SZENTPETERI; G. WOLF. Composition of colostrum from goats, ewes and cows producing twins. **International Dairy Journal**, v. 4, p. 445-458, 1994.

JOHNSTONE, M.T.; CREAGER, S.J.; SCALES, K.M.; et al: Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin dependent diabetes mellitus. **Circulation**. v.88, p.2510-2516, 1993.

JORDÃO JUNIOR, A. A.; CHIANELLO, P. G.; BERNARDES, M. S. M.; VANNUCCHI, H. Peroxidação lipídica e etanol: papel da glutatona reduzida e da vitamina E. **Medicina, Ribeirão Preto**, v31 p.434-449, 1998.

JOUSSET F.; TENKORANG, J.; VESIN, J.M.; PASCALE, P.; RUCHAT, P.; ROLLIN, A.G.; FROMER, M.; NARAYAN, S.M.; PRUVOT, E. Kinetics of atrial repolarization alternans in a free-behaving ovine model. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**. v.23. n.9. p.1003 – 1012. 2012

JOUSSET F.; TENKORANG, J.; VESIN, J.M.; PASCALE, P.; RUCHAT, P.; ROLLIN, A.G.; FROMER, M.; NARAYAN, S.M.; PRUVOT, E. Kinetics of atrial repolarization alternans in a free-behaving ovine model. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**. v.23. n.9. p.1003 – 1012, 2012

KAHN, C.R. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. **Metabolism**. V.27(12), **Suplemento** .2, p.1893–902, 1978.

KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. San Diego: Academic Express, , 9321p. 1997

KATZ, E. B. et al. Cardiac and adipose tissue abnormalities but not diabetes in mice deficient in GLUT4. **Nature, London**, v. 377, p. 151-155, 1995.

KAUR, K.; HALLIWELL, B. Action of biologically-relevant oxidizing species upon uric acid. Identification of uric acid oxidation products. **Chem.-Biol Interactions**. v.73, p.235—247, 1990.

KOVACS, C.S. Bone development and mineral homeostasis in the fetus and neonate: roles of the calcitropic and phosphotropic hormones. **Physiol. Rev.**, v.94, n.4, p.1143-1218, 2014.

KURZ, M.M.; WILLETT, L.B. The clearance of carbon-14-fructose, carbon-14-glucose and carbon-14-sorbitol by calves at birth and 7 days of age. **Journal of Dairy Science**. v.75(1), p.236-246, 1992.

LAEGER, T.; METGES, C.C.; KUHLA, B. Role of β -hydroxybutyric acid in the central regulation of energy balance. **Apetite**, v.54, p.450-455, 2010.

LARSON, R. A.; Naturally Occurring Antioxidants, **Lewis Publishers**: New York, , p. 7. 1997

LAURIDSEN, C.; STAGSTED, J.; JENSEN, S. K. n-6 and n-3 fatty acids ratio and vitamin E in porcine maternal diet influence the antioxidant status and immune cell eicosanoid response in the progeny. **Prostaglandins & other Lipid Mediators**. 84:66–78, 2007

LEBLANC, S. J.; DUFFIELD, T. F.; LESLIE, K. E.; BATEMAN, K. G.; TENHAG, J.; WALTON, J. S., JOHNSON, W. H. The effect of prepartum injection of vitamin E on health in transition dairy cows. **Journal of dairy science**, 85(6), p. 1416-1426, 2002.

LEE, C.Y., HEAD, H.H., FEINSTEIN, C.R., HAYEN, J., SIMMEN, F.A. Endocrine changes and circulating insulin-like growth factors in newborn calves fed colostrum, milk or milk replacer. **Asian J. Anim. Sci.** v.8, p.51–58, 1995.

LONG, N. M.; GEORGE, L. A.; UTHLAUT, A. B.; SMITH, D. T.; NIJLAND, M. J.; NATHANIELSZ, P. W.; FORD, S. P.: Maternal obesity and increased nutrient intake before and during gestation in the ewe results in altered growth, adiposity, and glucose tolerance in adult offspring. **American Society of Animal Science**, v. 88. p. 3546-3553, 2010.

LONG, N. M.; RULE, D.C.;TUERSUNJIANG, N.;NATHANIELSZ, P. W.; FORD, S. P. Maternal Obesity in Sheep Increases Fatty Acid Synthesis, Upregulates Nutrient Transporters,

and Increases Adiposity in Adult Male Offspring after a Feeding Challenge. **Plos One**, v.10 (4), p.1-17, 2015.

MADEN, M. et al. Blood and colostrum/milk serum γ -glutamyltransferase activity as a predictor of passive transfer status in lambs. **J. Vet. Med.**, v. 50, p. 128- 131, 2003.

MADEROVA, V.; NEUMAN, V.; KOZUMPLIK, F. Development of serum transaminase activity in very young calves. **Sborn Vyz SK Zemeldelsk Brno**, v. 11, p. 187-188, 1963.

MATSUBARA, C.; NESHIKAWA, Y.; YOSHIDA, Y.; TATEAMURA, K. A spectrophotometric method for the determination of free fatty acid in serum using acyl-coenzyme a synthetase and acyl-coenzyme a oxidase. **Analytical Biochem.** v.130(1). p.128-133, 1983.

MCDUGALL, E.I. Proteins of Ruminant Colostrum. **Biochemistry Journal**, v. 94, p. 99-100, 1965.

MCMURRAY, C.H.; BLACHFLOWER, W.J.; RICE, D.A. Automated kinetic method for d-3-hydroxybutyrate in plasma or serum. **Clin Chem.** v.30 (3), 1984.

MEARS, G.J. Influence of feeding and diet on diurnal patterns of plasma growth hormone and insulin in calves. **Can. J. Anim. Sci.** v.73, p.987-991, 1993.

MEIRA JR, E.B.S.; RIZZO, H.; BENESI, F.J.; GREGORY, L. Influência dos fatores sexuais e etários sobre a proteína total, fração albumina e atividade sérica de aspartato-aminotransferase e gama-glutamilttransferase de ovinos da raça Santa Inês. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci**, São Paulo, v.46, n.6.,dez, 2009.

MELLOR, D. J.; STAFFORD, K. J. Animal welfare implications of neonatal mortality and morbidity in farm animals. **Vet. J.**, v. 168, p. 118-133, 2004.

MELO, F. C. C. **Efeito do fornecimento do colostro caprino na transferência de imunidade passiva e no estresse dos cordeiros**. 57f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia Área de Concentração Produção de Ruminantes) Universidade Estadual Vale do Acaraú, Sobral, 2013.

MÉNDEZ, M.C.; RIET-CORREA, F.; RIBEIRO, J.; SELAIVE, A.; SCHILD, A.L. Mortalidade perinatal em ovinos nos municípios de Bagé, Pelotas e Santa Vitória do Palmar, Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.2, n.2, p.69-76, 1982.

MEXIA, A.A.; MACEDO, F.A.F.; MACEDO, R.M.G.; SAKAGUTI, E.S.; SANTELLO, G.A.; CAPOVILLA, L.C.T.; ZUND, M. E SASA, A. 2006. Desempenho e características das fibras musculares esqueléticas de cordeiros nascidos de ovelhas que receberam suplementação alimentar em diferentes períodos da gestação. **Rev Bras Zootecn**, 35: 1780-1787.

MICHAL, J. J., L. R. HEIRMAN, T. S. WONG, B. P. CHEW, M. FRIGG AND L. VOLKER. 1994. Modulatory effects of dietary β -carotene on blood and mammary leukocyte function in peri parturient dairy cows. **J. Dairy Sci.** 77:1408-1421.

MIKI, M.; TAMAI, H.; MINO, M.; YAMAMOTO, Y.; NIKI, E. Free radical chain oxidation of rat red cells by molecular oxygen and its inhibition by tocoferol. **Arc. Od Biochemistry and biophysics**, v. 258, p. 373-380, 1987.

MILLER, N.J.; RICE-EVANS, C.; DAVIES, M.J.; GOPINATHAN, V.; MILNER, A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. **Clinical Science**. v.84. p.407-412, 1993.

MILLER, D. R.; JACKSON, R. B.; BLACHE, D.; ROCHE, J. R. Metabolic maturity at birth and neonate lamb survival and growth: the effects of maternal low-dose dexamethasone treatment. **J. Anim. Sci.**, v. 87, p. 3167-3178, 2009.

MIYATA, T.; van Ypersele de STRIHOU, C.; KUROKAWA, K.; BAYNES, J.W. Origin and significance of carbonyl stress in long-term uremic complications. **Kidney International**. V.55, p.389-399, 1999.

MOHRI, M., SHARIFI, K.; EIDI, S. Hematology and serum biochemistry of Holstein dairy calves: age related changes and comparison with blood composition in adults. **Research in Veterinary Science**, v. 83, p. 30-39, 2007.

MONTAÑA, J. R. G. Toxemia de la gestación. **Mundo Ganadero**. p. 52-56, 2012.

MONTEIRO, A. R. **Avaliação da transferência de imunidade passiva e de constituintes séricos de cordeiros Santa Inês nascidos de partos simples e gemelares no semiárido paraibano**. 2014, 37f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal – Área de Concentração Centro de Ciências Agrárias) Universidade Federal da Paraíba, Campus de Areia, 2014.

MONTOSI, F.; JULIÄN, R.S. Y MATTOS, D. 1998. Alimentación y manejo de la oveja de cria durante el último tercio de gestación en la región de basalto. In: seminario de actualizacion em tecnologias para basalto, Tacuarembó. **Anais...** INIA. Tacuarembó. (Serie Técnica, 102).

MORTON, S.; BRODSKY, D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. **Clin Perinatol.**, v.43, n.3, p.395-407, 2016.

NASCIMENTO, P. M. do. **Metabolismo oxidativo e perfil bioquímico de ovelhas Santa Inês no período periparto: efeito da suplementação com vitamina E.** 2/8/12, p.185, Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 30/8/12.

NIETO, F. J.; IRIBARREN, C.; GROSS, M. D.; COMSTOCK, G. W.; CUTLER, R. G.; Atherosclerosis 2000, 148, 131; Simic, M. G.; Jovanovic, S. V.; **J. Am. Chem. Soc.** 1989, 111, 5778.

NISHIGAKI, I.; RAJENDRAN, P.; VENUGOPAL, R.; EKAMBARAM, G.; SAKTHISEKARAN, D.; NISHIGAKI, Y. Cytoprotective role of astaxanthin against glycated protein/iron chelate-induced toxicity in human umbilical vein endothelial cells. **Phytother Res.**v.24,p.54–59, 2010.

NJERU, C. A.; McDOWELL, L. R.; SHIREMAN, R. M.; WILKINSON, N. S.; ROJAS, L. X.; WILLIAMS, S. N. Assessment of vitamin E nutritional status in yearling beef heifers. **Journal of Animal Science**, v.73, p.1440-8, 1995.

NÓBREGA Jr., J.E.; RIET-CORREA, F.; NÓBREGA, R.S.; MEDEIROS, J.M.; VASCONCELOS, J.S.; SIMÕES, S.V.; TABOSA, I.M. Mortalidade perinatal de cordeiros no semi-árido da Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.25, n.3, p.171-178, 2005.

NOCKELS, C. F. Protective affects of supplemental vitamin E against infection. **Federation Proceedings**. v. 38, p. 2134, 1979.

OHATA, Y.; OZONO, K.; MICHIGAMI, T. Current concepts in perinatal mineral metabolism. **Clin. Pediatr. Endocrinol.**, v.25, n.1, p.9-17, 2016.

PAGLIA, D.E.; VALENTINE, W.N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. **J. Lab. Clin. Med.** v.70(1). p.158-169, 1967.

PARRISH, D.B.; WISE, G.H.; HUGHES, J.S. et al. Properties of the colostrums of the dairy cow. V. Yield, specific gravity and concentrations of total solids and its various components of colostrums and early milk. **Journal of Dairy Science**, v.33, p.457-462, 1950.

PATÍÑO, P.R. E VAN CLEEF, E. Aspectos fundamentales del crecimiento em ovinos. **Rev Colombiana Cienc Anim**, 2: 399-421. 2010.

PICCIONE, G.; CASELLA, S.; PENNISI, P.; GIANNETTO, C.; COSTA, A.; CAOLA, G. Monitoring of physiological and blood parameters during perinatal and neonatal period in calves. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 62, n. 1, p. 1-12, 2010.

PINELLI-SAAVEDRA, A.; SCAIFE, J.R. Pré and postnatal transfer of vitamin E and C to piglets in sows supplemented with vitamin E and vitamin C. **Livestock Production Science**, v.97, p.231-240, 2005.

PIRES, J.A.; SOUZA, A.H.; GRUMMER, R.R. Induction of hyperlipidemia by intravenous infusion of tallow emulsion causes insulin resistance in Holstein cows. **J Dairy Sci.** v.90(6), p. 2735–2744, 2007

PRESTES, N.; LANDIM-ALVARENGA, F. Manejo do neonato. In: PRESTES, N.; LANDIM-ALVARENGA, F. **Medicina Veterinária – Obstetrícia Veterinária**. São Paulo: Editora Guanabara Koogan, p. 152-178, 2006.

PUGH, D. G., Teriogenologia de ovinos e caprinos. In: MOBINI, S.; HEATH, A. M.; PUGH, D. G. **Clínica de Ovinos e Caprinos**. 1ª edição. São Paulo: Ed. Roca, 2005 p. 189-190.

QU, Y.; LYTLE, K. TRABER, M. G.; BOBE, G. Depleted sérum vitamin E concentrations precede left displaced abomasum in early-lactation dairy cows. **J. Dairy Sci.**, vol. 96, n. 5, 2013.

QUIGLEY III, J. D.; SMITH, Z. P.; HETMANN, R. N. Changes in plasma volatile fatty acids in response to weaning and feed intake in young calves. **Journal of Dairy Science**, v. 74, p. 258-263, 1991.

RABASA-LHORET R., BASTARD J.P., JAN V., et al. Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting-based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states. **J Clin Endocrinol Metab.**;88(10):4917–23, 2003.

RADUNZ, A. E. et al. Winter-feeding systems for gestating sheep II. Effects on feedlot performance, glucose tolerance, and carcass composition of lamb progeny. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 89, p. 478-488, 2011.

RAWSON, R.E.; DZIUK, H.E.; GOOD, A.L.; ANDERSON, J.F.; BATES, D.W.; RUTH, G.R. Thermal insulation of young calves exposed to cold. **Canadian Journal of Veterinary Research**. v.53, n.3, p.275-278, 1989.

RAYNAL-LJUTOVAC, K.; LAGRIFFOUL, G.; PACCARD, P.; GUILLET, I.; CHILLIARD, Y. Composition of goat and sheep milk products: An update. **Small Ruminant Research**. V. 79, p. 57-72, 2008.

REECE, W.O. Calor corpóreo e regulação da temperatura. In: _____ **Anatomia funcional e fisiologia dos animais domésticos** 3º ed – São Paulo: Roca, 2008, p.349-357.

REGNAULT, T.R.; ODDY, H.V.; NANCARROW, C.; SRISKANDARAJAH, N. AND SCARAMUZZI, R.J. 2004. Glucose-stimulated insulin response in pregnant sheep following acute suppression of plasma non-esterified fatty acid concentrations. **Reprod Biol Endocrinol**, 2: 64.

RIBEIRO, L. e GONZALÉZ, F. Perfil metabólico de borregas Corriedale em pastagem nativa do Rio Grande do Sul. **Acta Scientiae**, v.31, p.167-170, 2003.

ROCHA, T.G.; FRANCIOSI, C.; NOCITI, R.P.; JORGE, R.L.N. et al. Concentrações séricas de cálcio, fósforo, magnésio, ferro e potássio em bezerros mestiços CanchimNelore e da raça Holandesa do nascimento aos 30 dias de idade. In: **VIII Congresso Brasileiro de Buiatria**, 2009.

RONGE, H.; BLUM, J.W. Somatomedin C and other hormones in dairy cows around parturition, in newborn calves and in milk. **J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.** v.60, p. 168–176, 1988.

ROOK, J.S.; SCHOLMAN, G.; WING-PROCTOR, S.; SHEA, M.E. Diagnosis and control of neonatal losses in sheep. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**. USA, v6, n3, p.531-562, 1990.

ROSA, G.T. et al. Influência da suplementação no pré-parto e da idade de desmama sobre o desempenho de cordeiros terminados em confinamento. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, n. 4, p. 953-959, 2007.

ROSS D, MOLDEUS P. Antioxidant defense systems and oxidative stress. In Vigo-Pelfrey C (ed): Membrane lipid oxidation. 1th ed. **Boca Raton, CRC Press**;151-70. 1991

ROSSDALE, P.D. The maladjusted foal: influence of intrauterine growth retardation and birth trauma. In: Proceedings of the 50th Annual Convention of the American **Association of Equine Practitioners**, 2004, Denver, CO. Denver: AAEP. p.75-126, 2004.

RUSSELL, K.E.; ROUSSEL, A.J. Evaluation of the ruminant serum chemistry profile. **Veterinary Clinics Food Animal Practice**, v. 23, n. 3, p. 403–426, 2007.

SASAKI S. Mechanism of insulin action on glucose metabolism in ruminants. **Anim Sci J**. v.73(6), p.423–433, 2002.

SASAKI, Y. e TAKAHASHI, H. Insulin secretion response in sheep exposed to cold. **J. Physiol**. v.306, p.323-335, 1980.

SASAKI, Y.; TAKAHASHI, H.; ASO, H.; HIKOSAKA, H.; AGINO, A. e ODA, S. Insulin response and glucose tolerance following feeding in sheep. **Br. J. Nutr**. v.52, p.351-358, 1984.

SAWALHA, R.M.; CONINGTON, J.; BROTHERSTONE, S.; VILLANUEVA, B. Analyses of lamb survival of Scottish Blackface sheep. **Animal**. v.1, p.151–157, 2007.

SCHILD, A. L. Doenças Metabólicas In: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; MENDEZ, M. C.; LEMOS, R. A. **Doenças de ruminantes e equinos** 2ª edição, São Paulo: Ed.Varela, 2001 p. 339-344.

SCHNEIDER CC, SILVEIRA MM, MOREIRA JCF, BELLÓ-KLEIN A, DE OLIVEIRA AR. Efeito do exercício de ultra resistência sobre parâmetros de estresse oxidativo. **Rev. Bras. Med. Esporte**. 15(2): 89-92, 2009.

SIES, H.; STAHL, W.; Vitamins E and C, b carotene and other carotenoids as antioxidants. **Am J of Clin Nutr**. V.62, n.6, p.1315-1321, 1995.

SILVA, L. P. **Avaliação da concentração de lactato sérico, glicemia e hemogasometria de ovelhas, cordeiros recém-nascidos e placenta**. 2016, 82f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária - Área de Concentração Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia) Universidade Estadual Paulista, Campus Botucatu, 2016.

SILVA, S.L. **Constituintes séricos e hematológicos de caprinos neonatos alimentados com colostros de cabras ou de vaca**. 2005, 68f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária – Área de concentração em Clínica Médica Veterinária) Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias-Unesp, Câmpus de Jaboticabal, 2005.

SMITH, B. P.; MICHAEL, J. M. Enfermidades do trato alimentar. In: SMITH, B. P. **Medicina Interna de Grandes Animais**. 3ª edição. Barueri: Ed. Manole, 2006. p. 811-812.

SORDILLO, L.M.; RAPHAEL, W. Significance of metabolic stress, lipid mobilization, and inflammation on transition cow disorders. **Vet Clin Food Anim.** v.29, p.267–278, 2013.

SOUZA, B. C.; SENA, L. S.; LOUREIRO, D.; RAYNAL, J. T.; SOUSA, T. J.; BASTOS, B. L.; MEYER, R.; PORTELA, R. W. Determination of magnesium, chloride, calcium and phosphorus serum reference values for Dorper and Santa Inês sheep breeds. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 36, n.3, p. 167-173, 2016.

SOUZA, D.F. de; MONTEIRO, A.L.G.; DITTRICH, R.L.; SCHMIDT, E.M.D.S.; FERNANDES, S.R.; BELTRAME, O.C. Dinâmica pré e pós-colostral de parâmetros bioquímicos em cordeiros. **Cienc. Anim. Bras.**, Goiânia, v.15, n.3, p. 313-321, 2014

STEIN, W. Creatine Kinase (total activity), creatine Kinase isoenzymes and variants. In: Thomas L, ed. **Clinical laboratory diagnostics Frankfurt**: TH-Books Verlagsgesellschaft; p.71- 80. 1998.

STOCKER R & KEANEY JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. **Rev. Physiology** v. 84, n. 4, p.1381-1478, 2004

SUAREZ, B. J.; VAN REENEN, C. G.; BELDMAN, G.; VAN DELLEN, J.; DIJKSTRA, J.; GERRITS, W. J. Effects of supplementing concentrates differing in carbohydrate composition in veal calf diets: 1 animal performance and rumen fermentation characteristics. **Journal of Dairy Science**, Lancaster, v. 89, p. 4365 – 4375, 2006.

SWANK, V. A. **Lipid Metabolism in Jersey Calves Fed Either Pasteurized Whole Milk or Calf Milk Replacer with Varied Fat Sources**. 2012, 135f. Tese (Doutorado – Área de Concentração Graduate Program in Animal Sciences) Graduate School of The Ohio State University, Ohio, 2012.

TAI, M.M. A Mathematical Model for the Determination of Total Area Under Glucose Tolerance and Other Metabolic Curves. **Diabetes Care**, v.17 (2), p.152-154,1994.

TESFAMARIAN, B.; COHEN, R.A. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. **Am J Physiol.** v.263, p.321-326, 1992.

THERIAULT, A.; CHAO, J-T.; WANG, Q.; GAPOR, A.; ADELI, K.; CLIN. BIOCHEM.1999, 32, 309.Through activating peroxisome proliferator-activated receptors. **Mol. Nutr. Food Res.**, v.54, p.345–352, 2010.

TOLLERSRUD, S.; BAUSTAD, B. Serum enzyme activity of newborn calves, pigs and lambs. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 11, n. 4, p. 525–535, 1970.

TUZUN, A.; ERDIL, A.; INAL, V.; AYDIN, A.; BAGCI, S.; SAYAL, A.; KARAEREN, N.; DAGALPK, N. Oxidative stress and antioxidant capacity in patients with inflammatory bowel disease, **Clin Bioch.** V.35, p.569-572, 2002.

VAALA, W. E.; HOUSE, J. K.; MADIGAN, J. E. Conduta inicial e exame físico do neonato. In: SMITH, B. P. (Ed.). **Medicina interna de grandes animais**. 3.ed. São Paulo: Manole, 2006. p. 277-293.

VAALA, W.E.; HOUSE, J.K.; LESTER, G.D. Neonatal infection In: SMITH, B.P. Large animal internal medicine 4th ed – Philadelphia: **Mosby Company**, 2009, p.281-292.

VAN KNEGSEL, A.T.M.; VAN DEN BRAND, H.; GRAAT, A.M.; DIJKSTRA, J.; JORRITSMA, R.; DECUYPERE, E.; TAMMINGA, S. e KEMP, B. Dietary energy source in dairy cows in early lactation: Metabolites and metabolic hormones. **J. Dairy Sci.** v.90, p.1477–1485, 2007.

VILAR, A. L. T.; COSTA, R. G.; MEDEIROS, A.; QUEIROGA, R. C. R. E; Efeito da ordem de parição e do período de ordenha na produção e composição do colostro e do leite de transição de cabras Saanen. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v37, n.9, p.1674-1678, 2008.

VISIOLI, F.; KEANEY, J.F.; HALIWEEL, B. Antioxidants and cardiovascular disease; pancreas or tonics for tired sheep. **Cardiovasc Res.** v.47, p.409-412, 2000.

WANG, L.A.; GOONEWARDENE, Z. The use of MIXED models in the analysis of animal experiments with repeated measures data. **Canadian Journal of Animal Science**, v.84, p.1-11, 2004.

WARING, W.S.; CONVERY, A.; MISHRA, V.; SHENKIN, A.; WEBB, D.J.; MAXWELL, S.R.J. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. **Clinical Science**, v.105, p. 425–430, 2003.

WEICHSELBAUM, T.E. An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. **American Journal of Clinical Pathology Am J Clin Pathol.** v.10, p.40-49, 1946.

WEISS, W. P., J. S. HOGAN, D. A. TODHUNTER AND K. L. SMITH. 1997. Effect of vitamin E supplementation in diets with a low concentration of selenium on mammary gland health of dairy cows. **J. Dairy Sci.** 80:1728-1737.

WEST, I.C. Radicals and oxidative stress in diabetes. **Diabetic Medicine**. v.17, p. 171-180, 2000.

WISPE, J.R. ;BELL, E.F.; ROBERTS, R.J. Assessment of lipid peroxidation in newborn infants and rabbits by measurements of expired ethane and pentane: influence of parenteral lipid infusion. **Pediatr Res**. v.19, p.374–379, 1985.

WITTWER, F. Marcadores bioquímicos no controle de problemas metabólicos nutricionais em gado de leite. In: GONZÁLEZ, F. H. D.; BARCELLOS, J. O.; OSPINA, H.; RIBEIRO, L. A. O. (Ed). **Perfil metabólico em ruminantes: seu uso em nutrição e doenças nutricionais**. Porto Alegre: Gráfica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2000.

WOOD, C.E. Control of parturition in ruminants. **Journal of Reproduction and Fertility**, v.54, p.115-126, 1999.

WOODS, J.R.; PLESSINGER, M.A.; FANTEL, A. An introduction to reactive oxygen species and their possible roles in substance abuse. **Obst Gynec Clin of North Ame**. v.25, n.1, p.219-236, 1998.

WOOLIAMs, J.A.; WIENER, G.; ANDERSON, P.H.; McMURRAY, C.H. Variation in the activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase and in the concentration of copper in the blood of various breed crosses of sheep. **Res. Vet. Sci**. v.34. p.253-256, 1983.

YAGI, K. Simple assay for the level of total lipid peroxides in serum or plasma. **Methods in molecular biology**. v.108. p.101-106, 1998.

YANAKA, R. **Determinação do período de absorção de imunoglobulinas pela mucosa intestinal de cabritos: influência do tempo decorrido entre o nascimento e a ingestão de colostro nos parâmetros bioquímicos, hemogasométricos e imunológicos de caprinos recém-nascidos**. 2009, 96f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal – Área de concentração Fisiopatologia Médica e Cirúrgica) Faculdade de Odontologia e Curso de Medicina Veterinária - UNESP, Campus de Araçatuba, 2009.

YAPI, C.V.; BOYLAN, W.J.; ROBINSON, R.A. Factors associated with causes of preweaning lambs mortality. **Preventive Veterinary Medicine**. v.10, p.145-152, 1990.

YIN, J.; REN, W.; LIU, G.; DUAN, J.; YANG, G.; WU, L.; LI, T.; YIN, Y. Birth oxidative stress and the development of an antioxidant system in newborn piglets. **Free Radical Research**. v.47(12), p.1027–1035, 2013.

YOUNG, J.W.; OTCHERE, E.O.; TRENKLE, A.; JACOBSON, N.L. Effect of age on glucose, reducing sugars and plasma insulin in blood of milkfed calves. **J Nutr.** v.100, p.1267-1273, 1970.

ZARRILLI, A.; MICERA, E.; LACARPIA, N.; LOMBARDI, P.; PERO, M.E.; PELAGALLI, A.; D'ANGELO, D.; MATTIA, M.; AVALLONE, L. Evaluation of ewe colostrum quality by estimation of enzyme activity levels. **Revue Médecine Vétérinaire**, v. 154, n. 8-9, p. 521-523, 2003.