

NADIA DE ALMEIDA CIRIACO GOMES

**Precusores da arginina para matrizes suínas gestantes e lactantes em
condições comerciais**

Pirassununga

2023

NADIA DE ALMEIDA CIRIACO GOMES

**Precusores da arginina para matrizes suínas gestantes e lactantes em
condições comerciais**

VERSÃO CORRIGIDA

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

Departamento:

Nutrição e Produção Animal

Área de concentração:

Nutrição e Produção Animal

Orientador:

Prof. Dr. Cesar Augusto Pospissil Garbossa

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

Catálogo na Publicação

Biblioteca Virgínia Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo
Ficha catalográfica gerada automaticamente com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Gomes, Nadia de Almeida Ciriaco
Precusores da arginina para matrizes suínas gestantes e
lactantes em condições comerciais / Nadia de Almeida Ciriaco Gomes
; orientador Cesar Augusto Pospissil Garbossa - versão corrigida.-
- Pirassununga, 2023.
134 f. : il.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Nutrição e
Produção Animal - Departamento de Nutrição e Produção Animal) -
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São
Paulo, 2024.

1. L-citrulina. 2. N-carbamoil glutamato. 3. Nutrição
aminoacídica. 4. Porcas. 5. Prenhez. I. Título.

Bibliotecária responsável pela estrutura de catalogação
na publicação: Maria Aparecida Laet - CRB 5673-8.

Certificado da Comissão de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROJETO DE PESQUISA

<u>Projeto de Pesquisa nº</u>	EXP.GP.SUI.GEST.203.22
<u>Protocolo nº</u>	05.22
<u>Título do Projeto</u>	PRECURSORES DE ARGININA PARA MATRIZES SUÍNAS HIPERPROLÍFICAS DURANTE A GESTAÇÃO
<u>Pesquisador Responsável</u>	Felipe Norberto Alves Ferreira
<u>Patrocinador</u>	
<u>Instituição onde se realizará</u>	Granja Paraíso
<u>Data de recebimento na CEUA-AGROCERES</u>	04/02/2022
<u>Data de encaminhamento ao Parecerista</u>	21/02/2022

Documentos analisados: PROTOCOLO UNIFICADO

Data da homologação pela CEUA:
21/02/2022

Objetivo do Projeto: Avaliar o efeito da suplementação da ração de gestação de porcas hiperprolíficas com L-arginina e seus precursores sobre o metabolismo e desempenho reprodutivo.

Sumário do Projeto (avaliação do Parecerista)

Espécie animal estudada, gênero e origem	Suínos - linhagem Camborough
Quantidade e sexo dos animais utilizados na pesquisa	180 matrizes
Condições de alojamento	Seis baias coletivas, com sistema de alimentação automatizada modelo Gestal 3G®, com capacidade para 32 animais e dimensão de 12,60m x 5,18m por baia, com bebedouros do tipo chupeta. Sistema automático para controle de temperatura, sistema de ventilação natural, iluminação por meio de lâmpadas led e canaletas para escoamento de dejetos
Condições de estresse e manipulação animal	Pesagem aos 30, 60, 90 e 112 dias de gestação além de coleta de sangue aos 112 dias.
Procedimentos invasivos feitos no animal	-
Duração da pesquisa	116 dias
Destino dos animais após a pesquisa	As matrizes estudadas serão destinadas, após seu desmame, ao galpão de cobertura, onde retornarão ao sistema produtivo

Comentários: A equipe envolvida no projeto em questão possui experiência suficiente com a espécie de modo a garantir que as atividades serão bem conduzidas. O projeto possui fundamentação teórica clara e coesa com o objetivo. De maneira geral, o protocolo de pesquisa intitulado EXP.GP.SUI.GEST.203.22 está coerente com os requisitos de condução experimental propostos pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Agrocere's

Certificado da Comissão de Ética



Multimix®. Foi solicitado a inclusão do destino dos leitões ao fim do experimento e o protocolo foi considerado APROVADO sem maiores apontamentos.

Atenciosamente,

Vanderson Pateis

21/02/2022

Assinatura parecerista

Comissão de Ética no Uso de Animais – Agrocerees Multimix

Certificado da Comissão de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROJETO DE PESQUISA

Projeto de Pesquisa nº EXP.GP.SUI.LAC.175.21
Protocolo nº 14.21
Título do Projeto: ESTUDO DE PRECURSORES DE ARGININA PARA MATRIZES EM LACTAÇÃO
Pesquisador Responsável: Felipe Norberto Alves Ferreira
Patrocinador: Agrocerec Multimix
Instituição onde se realizará: Granja Paraíso
Data de recebimento na CEUA-AGROCERES 08/03/2021
Data de encaminhamento ao Parecerista 09/03/2021

Documentos analisados:

Formulário de encaminhamento.
Protocolo experimental

Data da homologação pela CEUA:
16/03/2021

Objetivo do Projeto: Avaliar o efeito da suplementação de porcas hiperprolíficas em lactação com L-arginina e seus precursores sobre o metabolismo, desempenho reprodutivo, desenvolvimento da glândula mamária e desempenho da leitegada até o desmame.

Sumário do Projeto (avaliação do Parecerista)

<u>Espécie animal estudada, gênero e origem</u>	Suína, Patrimônio Agrocerec (própria Granja)
<u>Quantidade e sexo dos animais utilizados na pesquisa</u>	144 fêmeas (Camborough) Gestantes/Lactantes e 1872 Leitões Machos e fêmeas até 21 dias.
<u>Condições de alojamento</u>	Gaiolas de Parição - O galpão de maternidade M3 da granja paraíso é composto por seis salas, com quatro linhas de sete gaiolas cada, totalizando 168 espaços para alojamento de matrizes em lactação. Cada gaiola é composta por um bebedouro e um comedouro que é associado ao sistema Gestal Solo, que individualiza a oferta de ração, segundo plano alimentar definido previamente. A ração é disponibilizada para o sistema Gestal Solo em linhas de alimentação, sendo uma linha para cada fileira de gaiolas
<u>Condições de estresse e manipulação animal</u>	Contenção para - Coleta de Sangue, Biopsia de tecido da Glândula Mamaria por sistema de punção/Agulha thru cut. e coleta de leite.
<u>Procedimentos invasivos feitos no animal</u>	Coleta de Sangue, Biopsia de tecido da Glândula Mamaria por sistema de punção/Agulha thru-cut.

Certificado da Comissão de Ética



Duração da pesquisa	21 dias.
Destino dos animais após a pesquisa	Continuidade no sistema de produção da Granja.

Comentários:

- 1- Qual tipo de contenção será feita durante a coleta de sangue e biopsia – Cachimbo/Pito/? Seria interessante detalhar, pois é um ponto de estresse e dor. Mas está contemplado no GI2.
- 2- No método de Biopsia é descrita técnica adaptada de (KIRKWOOD, R. N., PÉREZ LASPIUR, J., AMES, N. K., MOORE, J. B., CEGIELSKI, A. AND TROTTIER, N. L. 2007. Mammary gland biopsy does not affect lactation performance in sows. Can. J. Anim. Sci. 87: 281–284.). Neste trabalho os autores fazem uso da biopsia incisional, mais traumática, e sob anestesia geral e local, seguida de administração de analgésico/antinflamatório. Entendo que o uso da biopsia por punção do tipo agulha thru-cut seja muito menos traumática que a incisional, e por vezes, não se indica o uso de anestesia geral ou até mesmo local, pois a dor da anestesia seria a mesma gerada pela biopsia. **Porém, os animais receberão antissepsia (no local da biopsia) antes e após o procedimento, e aplicação de antinflamatório/analgésico após as biopsias?**
Seria recomendado, pois podem ocorrer infecções secundárias (minimizadas pela antissepsia pré e pós) e dor (minimizada pelo antinflamatório), que podem comprometer os resultados do estudo e submeter os animais a condição desnecessária.
Casos pesquisadores optem por não fazer a antissepsia e/ou analgesia sugiro a classificação como GI3.
- 3- A inclusão de arginina será comparada a um análogo (N-carbamoil glutamato) e a um precursor (L-citrulina), as relações entre as doses L-Arginina 1,0%, N-carbamoil glutamato 0,05% e L-Citrulina 0,25% foram estabelecidas com base em literatura, entendendo que possuem rotas metabólicas menores e/ou potência biológica diferentes ou viabilidade econômica? Na ausência de efeito em 0,05% de N-carbamoil glutamato (exemplo), uma dose maior seria economicamente viável e tecnicamente justificável? Isso para que não se submeta animais a um tratamento desnecessário e despendimento de recursos.

Acredito que o experimento está devidamente enquadrado no GI 2, visto que este nível de classificação quanto ao grau de invasividade trata de procedimentos de contenção em animais conscientes, com desconforto (ex:Pito), biopsia e de dor de intensidade leve.

As observações acima listadas fazem menção a alguns pontos de atenção, mas não impossibilitam ou limitam a realização do estudo. Considero o mesmo aprovado.

Atenciosamente,



TARLEY ARAUJO BARROS

Março/2021

2

Certificado de Registro de Credenciamento

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO
PROTCH Nº 0017-22/2015



MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO
Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
Secretaria Executiva do CONCEA

Ofício nº 291/2014-SE/CONCEA

Brasília, 18 de dezembro de 2014.

Ilmo. Senhor
NILTON NELSON FERREIRA
Procurador
Agroceres Multimix Nutrição Animal LTDA
Fazenda Serra Negra, S/N – Zona Rural
CEP 38.740-000 Patrocínio – MG

Prezado Senhor,

1. Em atenção à solicitação de credenciamento da “Agroceres Multimix Nutrição Animal LTDA – Nutron Alimentos LTDA” no Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), informo a Vossa Senhoria que a solicitação foi **DEFERIDA**, conforme consta do Extrato de Parecer nº 212/2014-CONCEA.
2. Exposto isso, encaminho a Vossa Senhoria Comprovante de Registro de Credenciamento Institucional para Atividades com Animais em Ensino ou Pesquisa Científica, referente ao processo 01200.003562/2014-25 (362).

Comprovante de Registro de Credenciamento

CNPJ: 28.622.744/0013-09 FILIAL

Razão Social: Agroceres Multimix Nutrição Animal LTDA

Nome da Instituição: *****

Atividade: Produção, manutenção ou utilização de animais em ensino ou pesquisa científica

CIAEP/CONCEA Nº: 01.0288.2014

Data de Emissão: 24/09/2014


Sharon Lisauskas Ferraz de Campos
Secretária-Executiva do CONCEA

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: GOMES, Nadia de Almeida Ciriaco

Título: **Precursos da arginina para matrizes suínas gestantes e lactantes em condições comerciais**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Produção Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a 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 queridos e amados pais Leonardo e Gislene,

Sou imensamente grata por tudo o que fizeram e ainda fazem por mim, vocês são a base da minha vida e da minha felicidade. As conquistas são mais valiosas porque tenho vocês para compartilhar.

Ao meu companheiro de vida Hugo,

Agradeço pela sua escolha e decisão em dividir essa jornada comigo. Obrigada por todo amor, todo apoio e todo cuidado que você dispõe. Você me faz melhor, me faz mais forte e mais sonhadora.

A toda minha família, aos avós, tios, primos e sogros

Vocês são a minha casa, minha morada, minha saudade. Agradeço por todas as palavras de aconchego e carinho. Em todo encontro vocês me fazem entender o porquê eu sempre volto para casa.

Aos meus amigos,

Aqui ficaria pequeno para nomear cada um que se fez e se faz presente na minha vida. Cada pessoa que passou pelo meu caminho deixou um pedacinho de si, um pedacinho de amor. Agradeço por cada um, e rogo para que sempre possamos nos encontrar nessa estrada da vida.

Com amor,
DEDICO.

Agradecimentos

Nada seria possível em minha vida se não fosse pela permissão e pelas bênçãos de Deus. Obrigada meu Pai, por sempre acolher minhas preces e me abençoar com a sua fortaleza. Obrigada minha Mãezinha por sempre interceder por mim e pelos meus sonhos.

Agradeço aos meus pais Leonardo e Gislene, pela vida. Obrigada por toda dedicação e amor que sempre tiveram comigo. Agradeço por confiarem e acreditarem nos meus sonhos, por não medirem esforços para que tudo fosse sempre da melhor forma. Cada sonho alcançado foi possível pela ajuda e intercessão de vocês. Tudo por vocês.

Agradeço ao Hugo, por sempre me dar as mãos. Obrigada por ficar ao meu lado, por me ajudar, me incentivar e por sonhar meus sonhos. Você é um grande presente que eu tive a honra de receber.

Agradeço a minha família e aos meus amigos que sempre estiveram por perto, fisicamente ou à distância. Vocês trazem alegria a minha vida.

Agradeço imensamente ao meu orientador Cesar Augusto Pospissil Garbossa por todo apoio despendido nesses últimos anos. Obrigada por esta grande oportunidade, por este crescimento profissional e de vida. Você nos engrandece, nos ajuda a acreditar que é sempre possível. Você é uma pessoa maravilhosa. Agradeço por ter confiado em mim. Este sonho também é seu.

Agradeço pelo meu ambiente de trabalho, o Laboratório de Pesquisa em Suínos (LPS). Obrigada meus amigos e parceiros, por todos os dias que passamos juntos na granja, sem vocês não seria tão divertido e prazeroso. Obrigada por me oferecerem a oportunidade de aprender com vocês.

Agradeço ao Grupo Agroceres, em especial a Agroceres Multimix. Obrigada pela oportunidade da realização do meu experimento e por todo conhecimento lá adquirido. O acolhimento de vocês foi essencial para a minha formação profissional e também pessoal.

Agradeço a Universidade de São Paulo, em especial ao Departamento de Nutrição e Produção Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (VNP/FMVZ). Obrigada por sempre

incentivar os alunos a buscarem o progresso. Vocês nos dão suporte para alcançar coisas inimagináveis.

Agradeço a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa concedida, sob o processo n°: 2021/11366-2.

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo auxílio nos experimentos, sob o protocolo n°: 406771/2018-9.

A todos meu muito obrigada!

“Compreendi que o Amor englobava todas as vocações, que o amor era tudo ...”

(Santa Teresinha do Menino Jesus)

RESUMO

GOMES, NAC. **Precusores da arginina para matrizes suínas gestantes e lactantes em condições comerciais.** 2023. 134 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

A arginina desempenha papel essencial no desenvolvimento da leitegada, mediante a melhor vascularização placentária e melhor qualidade e quantidade do colostro e do leite. No entanto, este aminoácido apresenta alguns entraves como sua meia-vida biológica curta e um alto valor de mercado, o que fundamenta o uso de alternativas como os seus precursores. À vista disso, objetivou-se neste estudo avaliar o uso de L-arginina e seus precursores, N-carbamoil glutamato e L-citrulina, em matrizes hiperprolíficas na fase de gestação e lactação sobre o metabolismo proteico, resposta hormonal, desempenho reprodutivo e desempenho da leitegada até o desmame. Foram realizados dois experimentos na gestação, um com a suplementação no terço inicial, do dia quatro ao 34, e o segundo no terço inicial e final, do dia quatro ao 34 e do dia 90 ao 110, com os tratamentos: CONT (ração de gestação da granja), ARG (ração suplementada com 1% de L-arginina), NCG (ração suplementada com 0,05% de N-carbamoil glutamato) e CIT (ração suplementada com 0,25% de L-citrulina). No período de lactação, a suplementação abrangeu 21 dias, com os mesmos tratamentos supracitados. As variáveis analisadas nas matrizes foram peso, escore de condição corporal através do caliper e ultrassonografias de carcaça. Nos estudos de gestação avaliou-se, ao parto, as quantidades de nascidos totais, nascidos vivos, natimortos e mumificados; duração de parto, peso ao nascimento e peso de placenta; também ocorreram pesagens nos dias 1, 7, 14 e 21 de vida. No experimento de lactação foram analisados o peso inicial individual, peso inicial de leitegada, peso individual e de leitegada aos 7, 14 e 21, bem como o ganho de peso diário nesses períodos. Não foram encontrados efeitos significativos nas variáveis coletadas ao parto nos dois experimentos de gestação. Contudo, no experimento com suplementação no terço inicial foram demonstrados efeitos sobre a concentração de ureia ($P=0,029$), tendo o NCG menores concentrações frente à ARG; a concentração de fósforo ($P=0,005$) com NCG e ARG apresentando menores concentrações comparado ao CIT; e também a concentração do hormônio do crescimento (GH) ($P=0,005$), sendo NCG superior em concentração ao CONT. No experimento com duas suplementações evidenciou-se um maior ganho de peso de leitão no grupo NCG no período de 7 a 14 dias, comparado com o CONT e ARG. No estudo da lactação foram demonstradas diferenças significativas no ganho de peso diário de leitegada nos períodos 0-7 dias, 15-21 dias e 0-21 dias, em que CIT demonstrou-se inferior aos demais. Também foram determinadas diferenças no ganho de peso diário de leitão no período de 15-21 dias, sendo o NCG superior

ao CONT. Nos perfis hormonais foram evidenciados efeitos na concentração do hormônio do crescimento (GH), perfazendo maiores concentrações em ARG e NCG contrastados com o CONT; e também na concentração de insulina ($P < 0,05$), com NCG e CIT contendo menores valores frente ao CONT. É possível inferir que a suplementação da arginina e seus precursores modularam as respostas metabólicas das fêmeas tanto na gestação quanto na lactação, como também foram eficazes em beneficiar o ganho de peso na fase de amamentação.

Palavras-chave: L-citrulina, N-carbamoil glutamato, Nutrição aminoacídica, porcas, prenhez.

ABSTRACT

GOMES, NAC. “**Arginine Precursors for Gestating and Lactating Sows under Commercial Conditions**”. 2023. 134 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Arginine can play an essential role in the litter development through improved placental vascularization and better quality and quantity of colostrum and milk. However, there are few challenges related with the use of this amino acid, including its short biological half-life and a high market cost, which justifies the use of alternatives like its precursors. Thus, the objective of this study was to evaluate the use of dietary L-arginine and its precursors, N-carbamoyl glutamate and L-citrulline, in hyperprolific sows during the gestation and lactation phases on protein metabolism, hormonal response, reproductive performance and litter performance until weaning. Two experiments were conducted during gestation, one with supplementation in the initial third, from day four to 34, and the second in the initial and final thirds, from day four to 34 and from day 90 to 110. The treatments included: CONT diet (farm gestation feed), ARG (CONT diet supplemented with 1% L-arginine), NCG (CONT diet supplemented with 0.05% N-carbamoyl glutamate), and CIT (CONT diet supplemented with 0.25% L-citrulline). During lactation, supplementation covered 21 days, with the same dietary treatments. Variables analyzed in the sows included weight, body condition score using calipers, and carcass ultrasonography. In the gestation studies, variables assessed at farrowing included total born, live born, stillborn, and mummified piglet numbers; duration of farrowing; birth weight and placental weight. Weights were also measured on days 1, 7, 14, and 21 of life. In the lactation experiment, initial individual weight, initial litter weight, individual and litter weights at 7, 14, and 21 days, as well as daily weight gain during these periods, were analyzed. No significant effects were found on the collected variables at farrowing in the two gestation experiments. However, in the experiment with supplementation in the initial third, effects on urea metabolism ($P=0.029$) were demonstrated, with NCG showing lower concentrations compared to ARG; phosphorus metabolism ($P=0.005$), with NCG and ARG having lower concentrations compared to CIT; and growth hormone (GH) metabolism ($P=0.005$), with NCG having higher concentrations than CONT. In the experiment with two supplementations, there was a higher piglet weight gain in the NCG group from days 7 to 14 compared to CONT and ARG. In the lactation study, significant differences in daily piglet weight gain were demonstrated in the periods 0-7 days, 15-21 days, and 0-21 days, where CIT was inferior to the others dietary treatments. Differences in daily piglet weight gain (ADG) were also determined in the period of 15-21 days, with NCG being superior to CONT. For hormonal profiles, growth hormone

(GH) concentrations were higher in ARG and NCG groups contrasted with CONT while insulin concentration were lower ($P<0.05$) in NCG and CIT groups compared to CONT. It can be inferred that the supplementation of arginine and its precursors modulated the metabolic responses of the females both during gestation and lactation and was effective in benefiting weight gain during the lactation phase.

Keywords: Amino acidic nutrition, L-citrulline, N-carbamoyl glutamate, pregnancy, sows.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Metabolismo da citrulina e arginina em suínos.	33
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudos avaliando o uso da L- arginina como aditivo nutricional para suínos.	34
Tabela 2. Estudos avaliando o uso do N-carbamoil glutamato como aditivo nutricional para suínos.	37
Tabela 3. Estudos avaliando o uso da L- citrulina como aditivo nutricional para suínos.	39
Tabela 4. Composição centesimal, valores calculados e análise bromatológica das dietas nos quatro tratamentos utilizados no experimento.	64
Tabela 5. Valores médios de peso corporal de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no terço inicial de gestação.	72
Tabela 6. Valores médios de espessura de toucinho de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no terço inicial de gestação.	72
Tabela 7. Valores médios de profundidade de lombo de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no terço inicial de gestação.	73
Tabela 8. Valores médios de caliper de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no terço inicial de gestação.	74
Tabela 9. Valores médios da prolificidade e performance de parto de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no terço inicial de gestação.	75
Tabela 10. Valores médios de desempenho durante a fase de lactação de leitões e leitegadas advindos de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no terço inicial de gestação.	75
Tabela 11. Valores médios de mortalidade durante a fase de lactação de leitões advindos de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no terço inicial de gestação.	76
Tabela 12. Valores médios de parâmetros sanguíneos de amostras advindas de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no terço inicial de gestação.	76
Tabela 13. Valores médios de parâmetros sanguíneos hormonais de amostras advindas de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no terço inicial de gestação.	77
Tabela 14. Análise de viabilidade econômica do uso de aditivos no período inicial de gestação.	77
Tabela 15. Composição centesimal e valores calculados das dietas nos quatro tratamentos utilizados no experimento.	92
Tabela 16. Valores médios de peso corporal de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no terço inicial e final de gestação.	97
Tabela 17. Tabela 16. Valores médios de espessura de toucinho de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no terço inicial e final de gestação.	98

Tabela 18. Valores médios de profundidade de lombo de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no terço inicial e final de gestação.....	99
Tabela 19. Valores médios de <i>caliper</i> de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no terço inicial e final de gestação.....	99
Tabela 20. Valores médios da prolificidade e performance de parto de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no terço inicial e final de gestação.	100
Tabela 21. Valores médios de desempenho durante a fase de lactação de leitões e leitegadas advindos de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no terço inicial e final de gestação.	101
Tabela 22. Valores médios de mortalidade durante a fase de lactação de leitões advindos de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no terço inicial e final de gestação.	101
Tabela 23. Análise de viabilidade econômica do uso de aditivos no período inicial e final de gestação.	102
Tabela 24. Composição centesimal e valores calculados das dietas nos quatro tratamentos utilizados no experimento.....	113
Tabela 25. Valores médios de peso corporal de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no período de lactação.	120
Tabela 26. Valores médios de espessura de toucinho de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no período de lactação.	121
Tabela 27. Valores médios de profundidade de lombo de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no período de lactação.	121
Tabela 28. Valores médios de <i>caliper</i> de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no período de lactação.	121
Tabela 29. Valores médios de desempenho durante a fase de lactação de leitões e leitegadas advindos de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no período de lactação.....	122
Tabela 30. Valores médios de mortalidade durante a fase de lactação de leitões advindos de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no período de lactação.....	123
Tabela 31. Valores médios de produção e consumo de leite na fase de lactação.....	123
Tabela 32. Valores médios dos compostos do leite advindos de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no período de lactação.....	123
Tabela 33. Valores médios de parâmetros sanguíneos bioquímicos de amostras advindas de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no período de lactação.....	124
Tabela 34. Valores médios de parâmetros sanguíneos hormonais de amostras advindas de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no período de lactação.....	125

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	23
1 INTRODUÇÃO GERAL	23
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	25
2.1 HIPERPROLIFICIDADE	25
2.2 FASES GESTACIONAIS	26
2.3 LACTAÇÃO	30
2.4 ARGININA	31
2.5 N-CARBAMOIL GLUTAMATO.....	35
2.6 CITRULINA.....	37
3. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	40
REFERÊNCIAS	40
CAPÍTULO 2	60
4. ARTIGO – SUPLEMENTAÇÃO DE PRECURSORES DA ARGININA PARA MATRIZES SUÍNAS NO TERÇO INICIAL DE GESTAÇÃO	60
RESUMO	60
4.1 INTRODUÇÃO.....	61
4.2 MATERIAL E MÉTODOS.....	63
4.2.1 Animais e instalações	63
4.2.2 Delineamento experimental.....	63
4.2.3 Alimentação.....	64
4.2.4 Manejo reprodutivo	66
4.2.5 Variáveis avaliadas	66
4.3 RESULTADOS	72
4.3.1 Desempenho das matrizes	72
4.3.2 Desempenho reprodutivo das matrizes.....	74
4.3.3 Desempenho dos leitões	75
4.3.4 Análises sanguíneas.....	76
4.3.5 Análise econômica.....	77
4.4 DISCUSSÃO	78
4.5 CONCLUSÃO.....	81

REFERÊNCIAS	81
CAPÍTULO 3	87
5. ARTIGO – SUPLEMENTAÇÃO DE PRECURSORES DA ARGININA PARA MATRIZES SUÍNAS NO TERÇO INICIAL E FINAL DE GESTAÇÃO	87
RESUMO	87
5.1 INTRODUÇÃO.....	88
5.2 MATERIAL E MÉTODOS.....	90
5.2.1 Animais e Instalações	90
5.2.2 Delineamento experimental.....	91
5.2.3 Alimentação.....	91
5.2.4 Manejo reprodutivo	93
5.2.5 Variáveis avaliadas	93
5.3 RESULTADOS	97
5.3.1 Desempenho das matrizes	97
5.3.2 Desempenho reprodutivo das matrizes.....	100
5.3.3 Desempenho dos leitões	100
5.3.4 Análise econômica.....	101
5.4 DISCUSSÃO	102
5.5 CONCLUSÃO.....	105
REFERÊNCIAS	105
CAPÍTULO 4	110
6. ARTIGO – SUPLEMENTAÇÃO DE PRECURSORES DA ARGININA PARA MATRIZES SUÍNAS NO PERÍODO DE LACTAÇÃO.....	110
RESUMO	110
6.1 INTRODUÇÃO.....	111
6.2 MATERIAL E MÉTODOS.....	112
6.2.1 Animais e Instalações	112
6.2.2 Delineamento experimental.....	113
6.2.3 Alimentação.....	113
6.2.4 Variáveis analisadas	115
6.3 RESULTADOS	120
6.3.1 Desempenho das matrizes	120
6.3.2 Desempenho dos leitões	121
6.3.3 Produção de leite	123
6.3.4 Análise bromatológica do leite.....	123
6.3.5 Análises sanguíneas.....	124
6.4 DISCUSSÃO	125

6.5 CONCLUSÃO.....	130
REFERÊNCIAS	130
CONSIDERAÇÕES FINAIS	134

CAPÍTULO 1

1 INTRODUÇÃO GERAL

Considerando a crescente demanda por carne suína, tornou-se necessária a maximização da produção de animais terminados. Assim, através do contínuo progresso genético nas linhas maternas alcançou-se o aumento da prolificidade das fêmeas. Hoje, esta característica é intitulada como hiperprolificidade e representa, majoritariamente, o atual rebanho suíno. Sabe-se que este avanço modificou o fluxo de produção tornando-o mais produtivo, todavia, algumas limitações foram introduzidas, visto que estas fêmeas produzem mais leitões comparados a sua capacidade fisiológica para atender a demanda fetal e de amamentação.

Fêmeas caracterizadas como hiperprolíficas em geral produzem um alto número de fetos, implicando em uma aglomeração uterina com menor acesso aos recursos vitais como nutrição fetal e aleitamento, respectivamente no período pré-natal e pós-natal (OLIVIERO, 2022). Entende-se que há uma relação negativa entre o tamanho da leitegada e o peso corporal do leitão (DEVILLERS *et al.*, 2007; QUINIOU; DAGORN; GAUDRÉ, 2002a; WOLF; ŽÁKOVÁ; GROENEVELD, 2008), e esta condição é atribuída à restrição de nutrientes durante o desenvolvimento, podendo resultar em retardo no crescimento intrauterino (CIUR), baixo peso ao nascer e maior heterogeneidade entre os leitões (FOXCROFT *et al.*, 2007; OLIVIERO, 2022; TOWN *et al.*, 2004b). Segundo VALLET *et al.* (2014), na fase pré-natal o crescimento fetal pode ser reduzido pela falta de espaço físico, que possivelmente ocasiona uma falha no desenvolvimento na fase inicial da gestação (FOXCROFT, 2008). Além disso, estudos evidenciam taxas reduzidas de absorção de oxigênio e nutrientes pelo feto, concomitantemente com a redução do fluxo sanguíneo úteroplacentário (REYNOLDS; REDMER, 2001a). Posto isso, no período pós-natal pode-se observar um aumento na morbidade e mortalidade pré-desmame associada aos leitões com baixo desenvolvimento (WANG *et al.*, 2017).

De acordo com KIM, WU e BAKER (2005), as matrizes atuais geralmente possuem baixa capacidade de ingestão de ração durante a lactação devido a seleção de animais mais eficientes para conversão alimentar, podendo resultar em uma produção deficiente de leite. Este decréscimo é capaz de reduzir o desempenho da leitegada em lactação e o desempenho reprodutivo subsequente. O desbalanço nutricional durante a lactação resulta em mobilização corporal exacerbada pela matriz, prejudicando assim a produção de leite que precisa ser mantida naquele período. Paralelo a isso, o leite da matriz suína é deficiente em alguns aminoácidos, como exemplo a arginina e, isto pode prejudicar o desenvolvimento dos leitões na fase de maternidade e nas fases seguintes (WU; KNABE; KIM, 2004).

Dado que os fatores negativos anteriormente citados são notórios dentro da produção, torna-se necessário a busca por intervenções que minimizem os efeitos fisiológicos que a hiperproliferação causa na gestação e na lactação. Dessa forma, uma estratégia que pode ser implementada durante a gestação é a nutrição da progenitora com efeito na sua progênie, conhecida como programação fetal (GODFREY; BARKER, 2001; KWON; KIM, 2017). Ela tem a finalidade de melhorar o desenvolvimento fetal com subsequente melhora no peso ao nascimento e uniformidade da leitegada. O uso desta alternativa mostra-se pertinente, visto que na fase de gestação há um aumento das exigências nutricionais tanto da porca quanto dos fetos (KIM *et al.*, 2009a). E, na fase de lactação pela alta demanda de nutrientes pela amamentação, torna-se necessária uma abordagem mais específica e rigorosa na nutrição dessas fêmeas lactantes.

Os aminoácidos além de serem as unidades formadoras das proteínas, são importantes reguladores das vias metabólicas essenciais para o crescimento, reprodução e imunidade (WU, 2009). Assim, alguns aminoácidos possuem funções extranutricionais podendo ser caracterizados como aminoácidos funcionais (CASTRO; KIM, 2020). Dentre os aminoácidos funcionais encontra-se a arginina, um aminoácido condicionalmente essencial, ou seja, faz-se essencial somente em uma determinada fase. Ela é sintetizada via endógena a partir do glutamato/glutamina e prolina, desempenhando um papel importante durante a fase neonatal e pós-desmame dos suínos (WU, 1997). Estima-se que 40% das necessidades de arginina devem ser supridas pela dieta em animais com crescimento rápido, e por este motivo ela é denominada de condicionalmente essencial na gestação.

A arginina é um precursor de moléculas biologicamente ativas, como o óxido nítrico e poliaminas, fatores essenciais na angiogênese e crescimento placentário (WU *et al.*, 2007c, 2013). Além disso, ela estimula a secreção do hormônio do crescimento (GH) (COLLIER; COLLINS; KANALEY, 2006), do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) (KULKARNI, 2002), da insulina (UMEDA *et al.*, 2015), e outros hormônios. Sua deficiência pode acarretar retardamento no crescimento, disfunções reprodutivas, intestinais, neurológicas e imunológicas (DE JONGE *et al.*, 2002).

Em contrapartida, existem alguns pontos negativos em relação ao uso da arginina. Sabe-se que ela e a lisina possuem os mesmos sistemas de transporte para absorção intestinal, assim, a competição entre estes nutrientes pode afetar o desempenho animal (WU *et al.*, 2010b). Sua meia vida biológica é curta, mantendo-se entre 1,2 a 1,9 horas (BÖGER; BODE-BÖGER, 2003). Além disso, a suplementação da arginina em sua forma pura é onerosa para a implementação a nível comercial (ZHANG *et al.*, 2014). Logo, novos estudos têm buscado a

utilização de precursores de arginina para obter o nível ideal de arginina plasmática sem competição com sítios de absorção, e concomitante a isso, minimizar o custo desta tecnologia. À vista disso, objetivou-se neste estudo avaliar o uso de L-arginina e seus precursores, N-carbamoil glutamato e L-citrulina, em matrizes hiperprolíficas durante a fase de gestação e lactação, a fim de melhorar a qualidade da leitegada.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HIPERPROLIFICIDADE

Com os avanços na seleção genética, as fêmeas suínas tornaram-se mais prolíferas, resultando em um aumento significativo no tamanho das suas leitegadas. Esta característica é denominada de hiperprolificidade, e possui um grande interesse dentro da produção visto que amplia o número de animais produzidos. Entretanto, concomitante aos benefícios, verificou-se um impacto negativo na eficiência uteroplacentária (RODRIGUES *et al.*, 2021), pois na medida que há aumento na quantidade de leitões no útero o fluxo sanguíneo placentário por feto diminui (PERE; ETIENNE, 2000). Logo, a deficiência no suprimento pode resultar em maior número de leitões de baixa viabilidade e leitões com crescimento intrauterino retardado (CIUR), caracterizados por baixo desenvolvimento muscular pré-natal e redução no desenvolvimento de seus órgãos (CAMPOS *et al.*, 2012a; PERE; ETIENNE, 2000; WU *et al.*, 2006).

O baixo crescimento dos fetos está associado, geralmente, a uma restrição de espaço uterino e de nutrientes (BLOMBERG *et al.*, 2010; QUINIOU; DAGORN; GAUDRÉ, 2002b; TOWN *et al.*, 2004b). O CIUR é caracterizado por um baixo desenvolvimento advindo de uma diminuição no suprimento nutricional, que culmina com menor peso ao nascer, animais mais susceptíveis às doenças, alterações nos órgãos e desenvolvimento muscular comprometido, morfologia da cabeça diferente (testa semelhante a um golfinho e olhos esbugalhados), perfil corporal mais fino, reservas energéticas menores e animais menos aptos em competir com seus irmãos de ninhada (BAXTER *et al.*, 2008; DEVILLERS *et al.*, 2007). À vista disso, animais acometidos por esta síndrome são inviáveis para a produção suinícola (QUINIOU; DAGORN; GAUDRÉ, 2002b). Ademais, tais características sucedem à uma maior variabilidade de peso dos leitões ao nascimento, além de elevar a mortalidade pré e pós-natal. Leitegadas com altos níveis de variação de peso ao nascer possuem menor chance de sobrevivência em função da exclusão competitiva entre os leitões pelo acesso aos tetos (MILLIGAN; FRASER; KRAMER, 2002).

O ambiente uterino, que proporciona as moléculas que auxiliam no desenvolvimento placentário, sobrevivência e crescimento dos conceptos, é determinado especialmente por

nutrientes como os aminoácidos da dieta materna (COSTA *et al.*, 2019b; WU, 2014; WU *et al.*, 2004; ZHANG *et al.*, 2019b). O aumento no número de nascidos por parto exige maior aporte nutricional da fêmea, assim, uma nutrição materna inadequada pode promover resultados indesejáveis, como os leitões CIUR (CAMPOS *et al.*, 2012b). Para isso, é necessário que o manejo nutricional seja suficiente para o desenvolvimento adequado das estruturas que garantem a nutrição fetal, como a placenta e o cordão umbilical (LIU *et al.*, 2012a). Além disso, a nutrição materna também pode modificar a anatomia, fisiologia e metabolismo da progênie, fato conhecido como programação fetal através da nutrição (GODFREY; BARKER, 2001; KWON; KIM, 2017).

Estudos em humanos evidenciaram que eventos adversos no útero induzem respostas compensatórias no feto que persistem no desenvolvimento e acarretam um fenótipo alterado no nascimento. Este processo é definido como programação (BARKER, 2006). Um crescimento intrauterino reduzido é uma resposta fetal sobre quadros de estresse e distribuição heterogênea de fluxo sanguíneo, resultando em menor peso ao nascimento e órgãos menores (BAGBY, 2007). Logo, a programação fetal através da nutrição pode afetar benéficamente o desenvolvimento da prole através da via epigenética, modificando a expressão de mRNA para genes presentes em respostas fisiológicas adaptativas, organogênicas e morfológicas (BAGBY, 2007; PALENCIA *et al.*, 2018b).

Uma tecnologia utilizada para modular o desenvolvimento fetal é a suplementação materna com aminoácidos (AA) durante a fase gestacional. E, um deles é a L-arginina, um AA que participa de vias metabólicas de formação de moléculas ativas, como o óxido nítrico e poliaminas (WU *et al.*, 2013), fatores essenciais para a implantação, embriogênese, quiescência uterina, desenvolvimento e crescimento fetal (PALENCIA *et al.*, 2018a; SOORANNA; MORRIS; STEER, 1995).

2.2 FASES GESTACIONAIS

Sabe-se que a nutrição pode modificar, positivamente, vários eventos fisiológicos, dentre eles destaca-se a gestação. Esta é uma das fases mais críticas dentro da cadeia suinícola, visto que estabelece toda a eficiência produtiva, logo, evidencia-se a necessidade de uma nutrição estratégica para a fêmea gestante, a fim de abranger todas as mudanças fisiológicas que acontecem no período gestacional.

Os 30 dias iniciais de gestação são cruciais para determinar o sucesso da prenhez, pois caracteriza-se pela entrada dos embriões no útero, aumento da secreção de progesterona e implantação. Em alguns casos, quando não há interação suficiente entre os embriões e o útero,

a gestação é perdida ou a sobrevivência é comprometida. Vale ressaltar que neste período também há o estabelecimento do tamanho da prole de acordo com o número de embriões sobreviventes (LANGENDIJK, 2021). Nos estágios iniciais de gestação há dois períodos críticos, a implantação e a placentação (BAZER *et al.*, 2010; WANG; DEY, 2006). A fase de implantação do feto no útero caracteriza o estágio de transição no desenvolvimento gestacional, em que o blastocisto se fixa e inicia uma relação com o útero (MIGLINO *et al.*, 2001). Na fase de 10 a 12 dias de prenhez sucede-se o reconhecimento da gestação (DANTZER, 1985).

O reconhecimento materno é referido como a comunicação entre o embrião e o útero, e essa relação garante a manutenção do tecido lúteo e a secreção de progesterona, que regula a manutenção da gestação. A formação do tecido lúteo é essencial para estabelecer um ambiente uterino ideal para o desenvolvimento e sobrevivência dos embriões (LANGENDIJK, 2021). O crescimento do tecido luteal ganha tamanho máximo nos dias 10 e 12 dias após a ovulação, perfazendo uma massa de seis a 15 gramas, variando entre as marrãs e as múltiparas (LANGENDIJK; PELTONIEMI, 2019). Fêmeas mais velhas tendem a ter maior massa do que marrãs, visto que está correlacionada com o número de folículos que ovulam (ALMEIDA *et al.*, 2001; WILLIS; ZAK; FOXCROFT, 2003). Ademais, como já mencionado, aos 12 dias aproximadamente ocorre a sinalização para o reconhecimento da prenhez, feita através da secreção de estrogênios pelos embriões, assim, garante-se que não ocorra luteólise.

Grande parte das perdas sucedem durante a fase embrionária, antes dos 35 dias de gestação. De acordo com os autores FORD, VONNAHME e WILSON (2002), taxas de 20 a 30% de perdas são encontradas no dia 21 de gestação e posteriormente aos 35 dias taxas de 10 a 15%. Os embriões resultantes da fertilização atingem o útero entre os dias cinco e seis, e entre os dias oito e 10 eles se espalham através das tubas uterinas e, logo após, eles se alongam e se espaçam no decorrer dos cornos. Nesta etapa 93 a 96% dos embriões sobrevivem e por volta do 15º dia de gestação ocorre a implantação (ANDERSON *et al.*, 1993).

O espaçamento uterino é independente do número de embriões, tanto proles pequenas quanto grandes migram e se espaçam (DZIUK, 1968). Neste processo de espaçamento e implantação ocorre variações de desenvolvimento dos embriões, determinando então quais sobrevivem e quais não (GEISERT; SCHMITT, 2002). A variação de desenvolvimento é um fator limitante, sendo que embriões mais desenvolvidos podem prejudicar o desenvolvimento dos embriões atrasados, de forma que os mais desenvolvidos iniciam a liberação de estrogênios em um estágio que os mais atrasados são comprometidos, resultando em mortalidade embrionária (LANGENDIJK, 2021).

A capacidade uterina torna-se restritiva para a sobrevivência embrionária a partir dos 30 dias de gestação, acarretando decréscimo no crescimento fetal (CHRISTENSON; LEYMASTER; YOUNG, 1987). No estudo de LANGENDIJK *et al.* (2016) demonstrou-se que porcas que ovulam acima de 20 ovócitos sofrem 40% de perdas até os 35 dias, e que dois terços ocorrem antes do dia 21. Segundo LANGENDIJK (2021), no período de implantação a mortalidade ou o subdesenvolvimento embrionário são causados possivelmente por competição devido a variação entre os próprios embriões, e após os 21 dias há indícios de que a mortalidade ocorra pelas limitações da capacidade uterina. Por isso, o manejo nutricional deve ser levado em consideração e ser trabalhado de acordo com as janelas de gestação, bem como no período inicial de gestação buscar intensificar a sobrevivência embrionária e atender as demandas para a formação da placenta e anexos fetais. Posteriormente, na fase intermediária, é necessário trabalhar a capacidade uterina (JINDAL *et al.*, 1996).

A placenta é o órgão que transporta nutrientes, resíduos e gases respiratórios entre os sistemas materno e fetal, desta forma o desenvolvimento vascular e o fluxo sanguíneo são fundamentais para uma função placentária efetiva (REYNOLDS *et al.*, 2006a). Visto isso, ela exerce uma função crítica no transporte de aminoácidos e resulta em um grande impacto na sobrevivência, crescimento e desenvolvimento fetal (LI *et al.*, 2022). À vista disso, a suplementação dietética de arginina pode intensificar a angiogênese placentária por meio da geração de poliaminas e óxido nítrico (ON), ou seja, auxiliar no crescimento de novos vasos sanguíneos a partir da vasculatura existente (ELMETWALLY *et al.*, 2022; WU *et al.*, 2017).

A angiogênese é caracterizada como um crescimento vascular, resultando em aumento do fluxo sanguíneo (REYNOLDS *et al.*, 2006b). Este fenômeno, que estabelece circulações fetais e placentárias funcionais, é um dos primeiros eventos que acontecem no desenvolvimento embrionário/placentário (KAUFMANN; MAYHEW; CHARNOCK-JONES, 2004; MAGNESS, 1998; REYNOLDS; REDMER, 1995). A alteração na vascularização e crescimento placentário é associado à mudança na expressão dos genes para os principais mecanismos angiogênicos, como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e óxido nítrico sintase endotelial que produz o ON, um importante regulador da angiogênese e vasodilatação (REDMER *et al.*, 2005; REYNOLDS; REDMER, 2001a).

Partindo do pressuposto que os fluxos sanguíneos aumentam gradativamente durante a gestação (MAGNESS, 1998), o terço final da gestação apresenta um aumento exponencial no fluxo sanguíneo umbilical (BELL *et al.*, 1986; MOLINA *et al.*, 1991; RUDOLPH; HEYMANN, 1970). Segundo MESCHIA (1983) e REYNOLDS *et al.* (1986), a extração de oxigênio por unidade de sangue uterino cresce na metade para o final da gestação de ovinos e

bovinos, e com bases nos estudos, o aumento neste fluxo é o principal mecanismo de troca transplacentária (FERRELL, 1989). Dado isso, estratégias nutricionais durante a gestação podem potencializar a taxa de deposição de proteínas nos fetos, posto que no terço final de gestação a musculatura esquelética torna-se mais susceptível a fatores intrínsecos ao útero e ocorre um crescimento exponencial dos fetos (DU *et al.*, 2015b; MCPHERSON *et al.*, 2004).

Compreende-se que na fase de miogênese, a partir da formação de fibras secundárias, condições como idade da matriz, ordem de parto, genótipo, vascularização e eficiência placentária podem afetar o desenvolvimento muscular fetal (RODRIGUES *et al.*, 2021). A musculatura esquelética possui menor prioridade na distribuição de nutrientes durante o desenvolvimento fetal comparado ao sistema neural, desenvolvimento de órgãos internos e ossos, logo, oscilações de nutrientes podem afetar seu crescimento (DU *et al.*, 2015a). O desenvolvimento muscular pré-natal é regulado por diferentes fatores, como os fatores reguladores de miogênese (MRF), fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF- 1 e IGF-2) e miostatina (BRAUN; GAUTEL, 2011). Os IGFs são envolvidos em estágios distintos da miogênese, como na ativação e proliferação de células satélites ou na via regulatória da síntese de proteína, resultando em hiperplasia ou hipertrofia celular (BARTON-DAVIS; SHOTURMA; SWEENEY, 1999; SEMSARIAN *et al.*, 1999b).

O surgimento das miofibras primárias se dá no desenvolvimento embrionário, e as miofibras secundárias proliferam e desenvolvem no período intermediário e final da gestação (DU *et al.*, 2010). A hiperplasia muscular finda antes do nascimento, e o crescimento muscular no período pós-natal se dá através de hipertrofia (KOTT *et al.*, 2021). A utilização da nutrição materna pode beneficiar a dinâmica das fibras musculares dos fetos, fato este evidenciado no estudo de GONZALEZ *et al.* (2013) em que vacas de corte submetidas a restrição alimentar com posterior retroalimentação causaram crescimento compensatório de fibras musculares nos fetos. Em outro estudo, coordenado por FUNSTON, LARSON e VONNAHME (2010), o aumento na ingestão de proteína durante a gestação em vacas aumentou o peso ao desmame e peso de carcaça ao abate, demonstrando que a nutrição materna pode favorecer a deposição muscular pós-natal.

O terço final da gestação é caracterizado pelo desenvolvimento muscular através de hipertrofia muscular, ou seja, pelo aumento do tamanho das fibras musculares mediado pelo IGF-1 (GLASS, 2005). Estudos elaborados por JI *et al.* (2005) e MCPHERSON *et al.* (2004), demonstram que a partir dos 70 dias de gestação (terço final) é adequado trabalhar a nutrição de forma particular, dado que neste período há maior desenvolvimento de fibras musculares

nos fetos e formação do complexo mamário, para que assim resulte em melhor desempenho da progenitora e progênie.

2.3 LACTAÇÃO

O período de lactação representa de 15 a 20% do ciclo reprodutivo da fêmea suína, e é caracterizado como a fase de produção mais exigente do ponto de vista metabólico (TOKACH *et al.*, 2019). Nesta fase é fundamental que a matriz sustente a produção de leite para sua leitegada, a fim de promover o crescimento e o desenvolvimento dos leitões. À vista disso, os programas de nutrição focam em maximizar o consumo desta fêmea para apoiar a produção de leite, sem causar mobilização excessiva das reservas corporais (TOKACH *et al.*, 2019).

Outro ponto crucial é o período de transição, definido como os últimos 10 dias de gestação até os primeiros 10 dias de lactação (THEIL, 2015). Neste intervalo, ocorre uma brusca mudança nas necessidades e na partição de nutrientes, isto porque há um aumento exponencial no crescimento fetal e mamário, bem como nos componentes uterinos e na síntese de colostro (FEYERA; THEIL, 2017). Geralmente, as fêmeas são alimentadas com uma dieta mais restrita na gestação, e após, recebem uma determinada quantidade de ração lactação por dois a três dias antes do parto (TOKACH *et al.*, 2019). O objetivo do período de transição é atender às novas exigências do tecido fetal e mamário, preparar a matriz para a demanda da lactação e disponibilizar nutrientes no momento do parto para maior eficiência e sobrevivência dos leitões (TOKACH *et al.*, 2019). O crescimento mamário aumenta rapidamente nos 10 dias anteriores ao parto e permanece até o 10º dia de lactação (KIM *et al.*, 1999). Vale destacar que dentro deste período há a produção de colostro, entre dois a três dias antes do início do parto (DEVILLERS *et al.*, 2004).

No presente, as necessidades de aminoácidos das fêmeas lactantes hiperprolíficas aumentaram substancialmente para apoiar a procura de leite de leitegadas numerosas (TOKACH *et al.*, 2019). Os aminoácidos destinados para a produção de leite equivalem a maior parte das necessidades, dado que as porcas lactantes utilizam até 70% da proteína dietética para a síntese proteica do leite (PEDERSEN *et al.*, 2016). O número de leitões determina a quantidade de lisina e aminoácidos necessários, e em casos de deficiências nutricionais, as fêmeas mobilizam gordura corporal e proteína para apoiar o crescimento da leitegada (THEIL, 2015). A oferta de aminoácidos dietéticos e proteínas próximo das exigências pode beneficiar a produção de proteína no leite (STRATHE *et al.*, 2017) e diminuir a mobilização de proteína muscular em porcas lactantes (GOURLEY *et al.*, 2017; PEDERSEN *et al.*, 2019).

A produção e a composição do leite são os fatores mais relevantes visto a melhoria na taxa de crescimento da leitegada (STRATHE *et al.*, 2017). Lisina, treonina e valina são os aminoácidos mais limitantes para a produção de leite. Particularmente, a lisina é o primeiro limitante, e a treonina e a valina variam de acordo com a mobilização do tecido corporal (KIM; BAKER; EASTER, 2001; SOLTWEDEL; EASTER; PETTIGREW, 2006). A arginina é um aminoácido não essencial, entretanto, torna-se condicionalmente essencial em algumas circunstâncias. E em relação ao período de lactação, a glândula mamária da porca absorve ativamente a arginina plasmática (SPINCER; ROOK; TOWERS, 1969; TROTTIER; SHIPLEY; EASTER, 1997). E mediante a isso, a absorção excede a produção no leite, demonstrando um alto catabolismo por este órgão (O'QUINN; KNABE; WU, 2002). Logo, o leite torna-se deficiente deste aminoácido e faz-se necessário a suplementação para atingir o máximo crescimento dos leitões.

Dentre os benefícios da arginina, têm-se sua função de precursora de moléculas importantes, como o óxido nítrico e as poliaminas. O óxido nítrico possui um papel fundamental na regulação do fluxo sanguíneo da glândula mamária, assim, promove uma maior absorção de nutrientes plasmáticos (LACASSE *et al.*, 1996). Do mesmo modo, as poliaminas regulam a lactogênese e sua presença no leite materno beneficiam o desenvolvimento do intestino neonatal (JOHNSON, 1988; REEDS *et al.*, 2000).

2.4 ARGININA

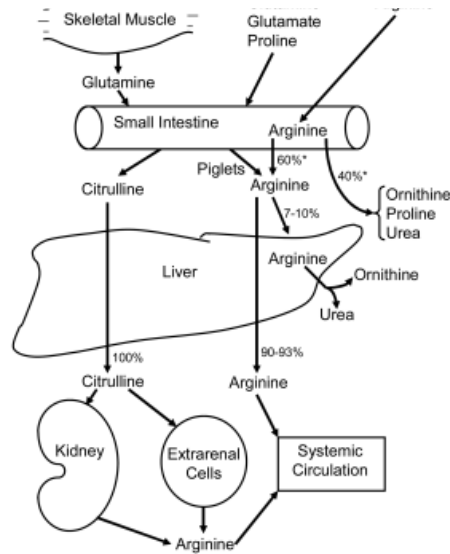
Sabe-se que a arginina (ARG) não é apenas um bloco de construção de proteínas, já que tem múltiplos papéis fisiológicos na função e sinalização celular, além de ser o transportador de nitrogênio em maior quantidade nas proteínas teciduais (WU, 2009, 2021). É reconhecida como um aminoácido condicionalmente essencial, uma vez que animais com rápido crescimento necessitam da sua suplementação, pois sua ausência resulta em crescimento deficiente (MERTZ; BEESON; JACKSON, 1952). As linhagens modernas de suínos possuem um perfil de maior crescimento, maior deposição de tecido magro e gestam mais fetos (MATEO *et al.*, 2007, 2008), desta forma, possuem maior exigência de ARG comparado às linhagens mais antigas (WU *et al.*, 2010a, 2013). Ela também atua na expressão de fatores reguladores miogênicos (MRFs) e fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) no músculo esquelético, assim, altera a síntese de proteínas, proliferação, crescimento e diferenciação celular (HU *et al.*, 2019; YAO *et al.*, 2008), perfazendo então, maior hiperplasia das miofibras musculares primárias e maior formação de miofibras secundárias, afetando positivamente a miogênese fetal.

Destaca-se também como um precursor de moléculas biologicamente ativas, como as poliaminas e ON, reguladores chaves para o crescimento placentário e angiogênese (WU *et al.*, 2007c, 2013). Estudos recentes apontam que a arginina regula o *turnover* proteico intracelular, beneficiando o acréscimo de proteínas nas células e seu crescimento através de vários mecanismos (LI *et al.*, 2022). Além disso, ela pode estimular a expressão de aquaporinas e transporte de água, bem como a expressão de genes envolvidos no transporte de aminoácidos e respostas antioxidantes (KONG *et al.*, 2012, 2014; ZHU *et al.*, 2021). Ademais, a arginina regula o metabolismo de lipídios e glicose no fígado de mamíferos, tecido adiposo branco e músculo esquelético (JOBGEN *et al.*, 2006).

O catabolismo da arginina ocorre, especialmente, pela via da arginase e aumenta de acordo com a ingestão de ARG na dieta (WU *et al.*, 2016). Sua síntese acontece através da via intestinal-renal, iniciando-se com a geração de citrulina (precursor imediato de ARG) no intestino delgado através do metabolismo da glutamina, glutamato e prolina nas mitocôndrias dos enterócitos, com ação da glutaminase para hidrolisar a glutamina em glutamato, e converter a citrulina em arginina no citosol, com posterior liberação no sangue (MORRIS, 2002; WU *et al.*, 2009; WU; MORRIS, 1998). Ainda que a ARG seja formada no fígado pelo ciclo da ureia, não há síntese líquida por este órgão em mamíferos, em consequência da alta atividade da arginase, que hidrolisa rapidamente a ARG (WU; MORRIS, 1998). Logo, ao passar pelo fígado a captação de citrulina é insignificante, sendo eficientemente absorvida pelos túbulos renais proximais e convertida em arginina (MORRIS, 2002) mediante a atuação da via argininosuccinato-sintase (ASS) e argininosuccinato-liase (ASL) (WU *et al.*, 2006).

A via intestinal-renal é estabelecida após o nascimento, visto que, na fase gestacional o intestino delgado exerce o papel principal na síntese de arginina, perfazendo-a localmente (BLACHIER *et al.*, 1993; MORRIS, 1992; WU *et al.*, 2009). Este fato é justificado pela alta atividade da ASL nos enterócitos e baixa nos rins ao nascimento (WU; KNABE, 1995). No período de pós-desmame a situação se inverte, tendo maior atividade de ASL nos rins e menor nos enterócitos (WU, 1997). O intestino delgado libera grande parte de citrulina sintetizada na circulação sanguínea, utilizada para síntese de ARG nos rins. Visto isso, o intestino faz-se essencial na síntese endógena de ARG a partir da glutamina e da prolina em suínos (BERTOLO *et al.*, 2003; WU; MORRIS, 1998).

Figura 1. Metabolismo da citrulina e arginina em suínos.



Fonte: WU et al. (2007).

Segundo WU *et al.* (2007b), a arginina se transforma rapidamente nos mamíferos, possuindo meia-vida de circulação de 1,06, 0,75 e 0,65 horas nos suínos adultos, porcas gestantes e leitões neonatos, respectivamente. Após a administração oral, 40% da ARG é utilizada pelo intestino delgado de animais adultos através do catabolismo e síntese proteica, e a porção restante entra em vias catabólicas iniciadas pela arginase, sendo ON sintase, ARG:glicina amidinotransferase e ARG descarboxilase (WU *et al.*, 2007c, 2016), sua degradação resulta em ornitina, creatina agmatina e ON (WU *et al.*, 2006).

De acordo com os estudos de WU *et al.* (1996b), há uma abundância de ARG no fluido alantoideano suíno no 40º dia de gestação (4 a 6 mM), em comparação aos níveis plasmáticos maternos (0,1 a 3 mM). Concomitante a isso, também há um aumento de ornitina e glutamina. Estas concentrações de AA da família da Arginina nos fluídos demonstram a síntese placentária de ON e poliaminas no terço inicial de gestação (WU *et al.*, 2005) quando apresenta maior crescimento placentário, resultando em maior sobrevivência, crescimento e desenvolvimento fetal (WU *et al.*, 2013).

O ON é caracterizado como um gás de radical livre inorgânico (KNOWLES; MONCADA, 1994). Sua síntese decorre da via L-arginina:ON através das ON sintases, em que as células endoteliais vasculares são capazes de sintetizá-lo a partir da L-arginina como um sinal transcelular (AISAKA *et al.*, 1989). O ON possui papel fundamental na regulação do fluxo sanguíneo placentário e também na transferência de nutrientes da mãe para o feto (SUN *et al.*,

2017). Sua meia-vida é curta, entretanto, contribui significativamente para a regulação da contratilidade cardíaca e dilatação dos vasos sanguíneos, elevando o suprimento sanguíneo (PALMER *et al.*, 1988; VAN FAASSEN *et al.*, 2009). As poliaminas são integrantes-chaves na expressão de genes embrionários fetais, síntese de proteínas e angiogênese (LENIS *et al.*, 2017). Sua síntese decorre da metabolização de ARG e CIT em ornitina e prolina (WU *et al.*, 2013). Mediante as propriedades supracitadas, a metabolização tanto de ARG quanto de CIT, beneficia a gestação por aumentar a taxa de perfusão placentária e consequentemente fornecer mais nutrientes e oxigênio para os fetos através da ação do ON e das poliaminas (KOTT *et al.*, 2021; MAUL *et al.*, 2003).

A deficiência de ARG pode advir de vários fatores, como baixa oferta na dieta, síntese reduzida de citrulina no intestino, deficiência hereditária de enzimas e conversão prejudicada de citrulina em arginina nos rins (FLYNN *et al.*, 2002). Os resultados dessa deficiência são retardo no crescimento, desenvolvimento imunológico e neurológico prejudicados, alteração intestinal e reprodutiva, anormalidades em órgãos e hiperamonemia (DE JONGE *et al.*, 2002; WU, 1998).

Além de todas as características benéficas advindas da arginina, há também fatores desfavoráveis, como sua meia-vida biológica curta com 45 minutos em ovelhas e porcas aos 150 dias de gestação (WU *et al.*, 2007b, 2009), metabolismo rápido e alto custo em mamíferos (WU *et al.*, 2007a). Ademais, ela compete pelo mesmo sistema de transporte da lisina, assim, altos níveis de ARG podem causar antagonismo lisina-arginina (WU; KNABE; KIM, 2004; ZHAN *et al.*, 2008). Visto isso, o uso de precursores, como NCG e CIT, pode ser uma alternativa para alcançar os benefícios proporcionados pela ARG, além de minimizar os efeitos desfavoráveis (Tabela 1).

Tabela 1. Estudos avaliando o uso da L-arginina como aditivo nutricional para suínos.

Autor	Ano	Aditivo	Espécie	Resultado encontrado
RODRIGUES <i>et al.</i>	2021	ARG	Porcas	Porcas suplementadas com ARG não apresentaram natimortos em comparação com o grupo controle.
HONG <i>et al.</i>	2020	ARG	Porcas	Aumento nos níveis de ARG no final de gestação aumentou linearmente o peso da leitegada no dia 21 de lactação.
NIELS <i>et al.</i>	2019	ARG	Porcas	Leitões nascidos de fêmeas suplementadas com ARG tiveram maior ganho de peso diário do desmame até os 140 dias, em comparação com leitões nascidos de fêmeas sem suplementação.

WESSELS <i>et al.</i>	2022	ARG E GLN	Porcas	Ao desmame, os leitões de porcas suplementadas com ARG tiveram maior peso corporal entre os grupos experimentais.
FONSECA <i>et al.</i>	2022	ARG	Porcas	Peso médio dos leitões nascidos vivos foi 8,1% maior para porcas alimentadas com ARG em comparação com as do grupo controle.
HOLANDA <i>et al.</i>	2018	ARG	Porcas	Porcas alimentadas com ARG tiveram maior porcentagem de vasos sanguíneos no tecido mamário do que as porcas sem suplementação.

Fonte: RODRIGUES *et al.*; HONG *et al.*; NIELS *et al.*; WESSELS *et al.*; FONSECA *et al.*; HOLANDA *et al.*

2.5 N-CARBAMOIL GLUTAMATO

O N-carbamoil glutamato (NCG) é um análogo estrutural metabolicamente estável do N-acetilglutamato (NAG), que aumenta a síntese endógena de ARG nos enterócitos através da ativação da enzima carbamoil-fosfato sintase 1, uma enzima chave na via de biossíntese da arginina (COHEN; GRISOLIA, 1950; SUN *et al.*, 2017; WU; KNABE; KIM, 2004). Segundo ZENG *et al.* (2012), o NCG demonstrou favorecer o crescimento neonatal através do aumento de ARG circulante. Também diminui o estresse oxidativo, inibe a inflamação e auxilia o crescimento intrauterino (XIAO *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2019a). O NCG é uma alternativa potencial ao uso de ARG, visto que não possui competição por sistemas de transportes com outros aminoácidos essenciais e é menos oneroso para implementação (FRANK *et al.*, 2007; SUN *et al.*, 2017; WU *et al.*, 2007b).

A suplementação com NCG pode melhorar os resultados da gestação pelo aumento nas concentrações de ARG no sangue materno e nos fluidos uterinos (ZENG *et al.*, 2012). Em uma revisão sistemática realizada por PALENCIA *et al.* (2018b), os autores apresentaram que a suplementação de NCG resulta em efeitos positivos, aumentando o número de fetos ou nascidos totais, assim como, aumento no peso ou nascidos vivos. No trabalho de LIU *et al.*, (2012b), o uso de 0,1% de NCG ou 1% de ARG entre os dias 90 e 114 de gestação beneficiou significativamente o peso da leitegada viva, resultado semelhante foi encontrado por WU *et al.* (2012) que demonstrou um aumento no peso ao nascer de leitões.

ZHANG *et al.* (2014) obteve uma melhora no peso da leitegada e no peso médio ao nascer dos leitões com níveis de 0,05%, 0,10% e 0,15% de NCG na dieta, evidenciando que o desempenho da leitegada pode ser melhorado através de níveis relativamente baixos de NCG durante o período gestacional. Este resultado foi encontrado em razão de uma melhora no

desenvolvimento uteroplacentário e aumento da disponibilidade de nutrientes para a sobrevivência e crescimento fetal através do aumento da produção de ON (REYNOLDS; REDMER, 1995). Semelhante também foram os dados encontrados por FENG *et al.* (2022), que demonstraram um aumento de 1,09% de nascidos vivos e melhora no peso ao nascimento do grupo suplementado com 0,05% de NCG comparado com o grupo controle sem suplementação.

A ARG é caracterizada como precursora na síntese de óxido nítrico, visto isso, o NCG como um precursor de ARG, aumenta conseqüentemente o ON. E, uma característica notável do ON é a expressão do transportador de glicose na placenta humana (ACEVEDO *et al.*, 2005). A glicose, como principal fonte de energia, é necessária para o crescimento e metabolismo fetal, sendo o feto dependente da glicose da circulação materna (BELL, 1995; GAO *et al.*, 2009). Corroborando com este fato, GU *et al.* (2021) constataram em seu estudo que a suplementação de NCG em vacas leiteiras elevou a expressão de transportadores de glicose nas membranas das microvilosidades placentárias ricas em capilares, associando isso ao aumento da angiogênese placentária causada pelo ON.

É notável que tanto a ARG quanto o NCG podem aumentar o tamanho de leitegadas e o peso ao nascimento por estarem associados a regulação positiva da angiogênese placentária (WU *et al.*, 2012a). De acordo com ZENG *et al.* (2012), o uso de NCG aumenta efetivamente a concentração de aminoácidos da família da ARG na circulação materna e fluido uterino de ratas grávidas, resultando numa melhora na gestação. Resultados equivalentes também foram encontrados em ovelhas prenhes (ZHANG *et al.*, 2016).

Conforme a pesquisa de CAI *et al.* (2018) o uso de NCG em porcas durante o início da gestação melhorou a sobrevivência embrionária, com resultados semelhantes comparado ao uso de ARG. Entretanto, os autores afirmam que o NCG se sobressai frente a ARG pois não compete com outros aminoácidos, baixas doses de suplementação são eficazes para a síntese endógena de ARG, possui meia-vida longa *in vivo* (provavelmente entre 8 a 10 horas) e detém um custo consideravelmente reduzido (GENG *et al.*, 2011; WU; KNABE; KIM, 2004). Logo, o uso de NCG como um precursor de ARG em dietas gestacionais têm-se mostrado vantajoso.

Ademais, nas fases subsequentes, a adição de ARG ou NCG mostrou-se eficiente para a manutenção da integridade intestinal de leitões desmamados, por aumentar a altura das vilosidades e profundidade das criptas no período de disfunção intestinal e atrofia causada pelo estresse do desmame (GU; LI; SHE, 2002; HAMPSON, 1986; HAN *et al.*, 2009; WANG *et al.*, 2009). Desta forma, a suplementação nestes animais resulta em melhora no desempenho nas fases futuras (WU *et al.*, 2010b) (Tabela 2).

Tabela 2. Estudos avaliando o uso do N-carbamoil glutamato como aditivo nutricional para suínos.

Autor	Ano	Aditivo	Espécie	Resultado encontrado
ZENG <i>et al.</i>	2012	NCG	Ratas	Aumento na [] de AA da família da ARG na circulação materna e fluido uterino.
CAI <i>et al.</i>	2018	NCG e ARG	Porcas	Suplementação no início da gestação melhorou a sobrevivência embrionária.
LIU <i>et al.</i>	2012	NCG e ARG	Porcas	Suplementação do terço final de gestação beneficiou o peso da leitegada.
ZHANG <i>et al.</i>	2014	NCG	Porcas	0,05%, 0,10% e 0,15% na gestação melhorou o peso da leitegada e peso médio ao nascer.
FENG <i>et al.</i>	2022	NCG	Porcas	0,05% de NCG resultou em um aumento de 1,09% de nascidos vivos e melhora no peso.
WANG <i>et al.</i>	2019	NCG	Cabras	Produção de leite das cabras no grupo com suplementação de 2g/dia de NCG foi maior no dia 21 de lactação comparado ao grupo controle.
ZHU <i>et al.</i>	2020	NCG	Porcos	Aumento no diâmetro da miofibra de suínos em terminação suplementados com 0,1% de NCG.

Fonte: ZENG *et al.*; CAI *et al.*; LIU *et al.*; ZHANG *et al.*; FENG *et al.*; WANG *et al.*; ZHU *et al.*

2.6 CITRULINA

A citrulina (CIT) é um aminoácido não proteico e precursor endógeno imediato da L-arginina (DAO *et al.*, 2021; URSCHER *et al.*, 2006). Estudos apontaram que CIT é mais eficiente do que a ARG dietética para aumentar os níveis sanguíneos de ARG, pois sua meia-vida biológica é superior, logo, ela atinge concentrações maiores de ARG por períodos mais longos (LASSALA *et al.*, 2009; SCHWEDHELM *et al.*, 2008; WU *et al.*, 2007a). Além disso, ela é um intermediário chave no ciclo da ureia, via metabólica de excreção de amônia nos mamíferos (TAKEDA *et al.*, 2011).

A produção de CIT se dá a partir da ornitina e carbamoil fosfato (ENDO *et al.*, 2004). Ela adentra nos rins, endotélio vascular, macrófagos e outros tecidos, e é facilmente convertida em

arginina e óxido nítrico (ROMERO *et al.*, 2006). A CIT é produzida exclusivamente nos enterócitos, sendo que o fígado possui efeito mínimo na produção (CRENN; MESSING; CYNOBER, 2008). Aproximadamente 80% de citrulina é convertida em arginina nos rins (LUIKING *et al.*, 2009). Logo após a conversão de CIT em ARG, ela fica biodisponível para utilização pelos tecidos periféricos (KAORE; KAORE, 2021).

O metabolismo da ARG sofre extração gastrointestinal e hepática através da ação das arginases 1 e 2, que reduz a disponibilidade da mesma (VAN DE POLL *et al.*, 2007). Em contraste, a CIT contorna o metabolismo hepático e intestinal, não sofre ação das arginases e se direciona aos rins para ser convertida em ARG pela argininosuccinato sintase e liase (KHALAF *et al.*, 2019). Como é caracterizada como precursor da ARG, a CIT fornece substrato para moléculas metabólicas, como as poliaminas e óxido nítrico sintase (NOS) para produção do óxido nítrico (TAIN; LEE; HUANG, 2014). Pela baixa degradação e maior biodisponibilidade, a CIT faz-se mais eficaz em aumentar a concentração ON frente a ARG (CURIS *et al.*, 2005; WU *et al.*, 2012a). Ela também apresenta menor degradação na placenta, possibilitando maior transferência da mãe para o feto e conseqüentemente melhorando o desenvolvimento fetal, números de animais nascidos e menor mortalidade (KWON *et al.*, 2003; PALENCIA *et al.*, 2018b; WU *et al.*, 2008).

Inicialmente, a CIT é sintetizada no fígado pela ornitina carbamoiltransferase (OCT) e metabolizada pela argininosuccinato sintase (ASS) para produzir ureia. Em um segundo período, nos tecidos produtores de ON, a citrulina é reciclada em arginina através da ASS para aumentar a disponibilidade de ARG e conseqüentemente de ON. Em uma terceira via, ela é sintetizada no intestino a partir da glutamina (com OCT), liberada no sangue e convertida em ARG nos rins (com ASS). Nesta última via, a citrulina se configura de ARG para evitar captação hepática (CURIS *et al.*, 2005). Este processo de adaptação metabólica conferiu maior eficácia na captação de arginina, visto que, praticamente toda a arginina proveniente da alimentação seria retirada do sangue portal pelo fígado e restaria quantidades mínimas. Desta forma, a citrulina é um meio de desviar do fígado, uma vez que ele não consegue capta-la da circulação portal (WINDMUELLER; SPAETH, 1981).

Porcas suplementadas com 1% de CIT próximo ao parto até o desmame apresentaram uma redução de 3% na taxa de mortalidade pré-desmame, além de reduzir a taxa de respiração das porcas em comparação com a dieta controle, justificada por uma maior vasodilatação e dissipação de calor sensível (LIU *et al.*, 2019b). Em um outro estudo, realizado por DOUGLASS *et al.* (2021), a suplementação de L-citrulina demonstrou um aumento de ON e conseqüente melhora na hipertensão pulmonar em leitões nascidos com hipóxia. Sabe-se que

um fator desencadeante para a hipertensão pulmonar é a disfunção das células endoteliais pelo decréscimo de ON.

De acordo com o estudo de LASSALA *et al.* (2009), a administração intravenosa de L-citrulina em ovelhas foi mais eficiente do que de L-arginina em alcançar e manter por um período prolongado as concentrações de arginina na circulação fetal. Este resultado demonstra que a ação das arginases é mais alta em relação as enzimas ASS e ASL em tecido extra-hepáticos (WU; MORRIS, 1998), além de menor taxa de transporte de citrulina por células animais (LI *et al.*, 2001; WU; MEININGER, 1993). Outros estudos relataram que a suplementação de CIT em ratas prenhes aumentou o peso fetal, bem como a eficiência placentária através da expressão de genes angiogênicos e fatores de crescimento placentário (BOURDON *et al.*, 2016; TRAN *et al.*, 2016). Em virtude das funções benéficas da CIT, seu uso pode ser uma abordagem para aumentar as concentrações de ARG durante a gestação (PALENCIA *et al.*, 2018b).

Além dos benefícios no período gestacional, a CIT também possui associação na melhora da função renal, logo, é utilizada como uma possibilidade para prevenção de hipertensão (KOENERS *et al.*, 2007; TAIN *et al.*, 2014; TAIN; LEE; HUANG, 2014; TRAN *et al.*, 2016). Sabe-se que no período de desenvolvimento fetal o rim é susceptível à deficiência de ON, e tais disfunções neste metabólito podem acarretar alteração na função renal levando à hipertensão na vida adulta (WESSELING *et al.*, 2007). Outra propriedade da CIT é ser um aminoácido neutro que não altera o equilíbrio ácido-base do animal, e em função disso há uma crescente em seu uso como precursor de ARG em animais não prenhes e humanos (MOINARD *et al.*, 2008; WU *et al.*, 2007d; WU; MEININGER, 2000) (Tabela 3).

Tabela 3. Estudos avaliando o uso da L- citrulina como aditivo nutricional para suínos.

Autor	Ano	Aditivo	Espécie	Resultado encontrado
DOUGLASS <i>et al.</i>	2021	CIT	Leitões	Aumento de óxido nítrico com melhora na hipertensão pulmonar.
BOURDON <i>et al.</i>	2016	CIT	Ratas	Aumento no peso fetal, maior eficiência placentária através de genes angiogênicos.
LIU <i>et al.</i>	2019	CIT	Porcas	1% de CIT ao parto até o desmame resultou em uma redução de 3% na taxa de mortalidade pré-desmame.

LASSALA *et al.* 2009 CIT e Ovelhas CIT mais eficiente do que ARG em alcançar e manter a [] de ARG na circulação fetal.

Fonte: DOUGLASS *et al.*; BOURDON *et al.*; LIU *et al.*; LASSALA *et al.*

3. CONSIDERAÇÕES GERAIS

É evidente que a hiperprolificidade das matrizes suínas ofereceu rendimentos à cadeia produtiva, dado que os índices zootécnicos vêm crescendo substancialmente. Entretanto, os pontos negativos também impactam de forma significativa, por isso a implementação de novas tecnologias faz-se necessária.

O uso de arginina gera resultados notáveis na eficiência produtiva, mas suas limitações como a competição com outro aminoácido limitante, sua curta meia-vida e seu oneroso custo fazem com que sua suplementação seja inacessível à nível comercial. Logo, seus precursores N-carbamoil glutamato e L-citrulina, demonstram-se como alternativas viáveis e de boa aplicabilidade dentro da cadeia suínica, em razão de mimetizarem as principais funções reprodutivas da arginina e possuírem uma viabilidade econômica melhor.

REFERÊNCIAS

- ACEVEDO, C. G.; MÁRQUEZ, J. L.; ROJAS, S.; BRAVO, I. Insulin and nitric oxide stimulates glucose transport in human placenta. **Life Sciences**, v. 76, n. 23, p. 2643–2653, 2005.
- AISAKA, K.; GROSS, S. S.; GRIFFITH, O. W.; LEVI, R. L-arginine availability determines the duration of acetylcholine-induced systemic vasodilatation in vivo. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 163, n. 2, p. 710–717, 1989.
- ALBA-ROTH, J.; MÜLLER, O. A.; SCHOPOHL, J.; VON WERDER, K. Arginine stimulates growth hormone secretion by suppressing endogenous somatostatin secretion. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 67, n. 6, p. 1186–1189, 1988.
- ALLEN, R. E.; MERLE, R. A.; YOUNG, R. B. Cellular aspects of muscle growth: myogenic cell proliferation. **Journal of Animal Science**, v. 49, p. 115–127, 1979.
- ALMEIDA, F. R. C. L. Influência da nutrição da fêmea sobre a qualidade do leitão ao nascer. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 37, p. 31–34, 2009.
- ALMEIDA, F. R. C. L.; MAO, J.; NOVAK, S.; COSGROVE, J. R.; FOXCROFT, G. R. Effects of different patterns of feed restriction and insulin treatment during the luteal phase on reproductive, metabolic, and endocrine parameters in cyclic gilts. **Journal of animal science**, v. 79, n. 1, p. 200–212, 2001.
- ANDERSON, L. H.; CHRISTENSON, L. K.; CHRISTENSON, R. K.; FORD, S. P. Investigations into the control of litter size in swine: II. Comparisons of morphological and

functional embryonic diversity between Chinese and American breeds. **Journal of animal science**, v. 71, n. 6, p. 1566–1571, 1993.

BAGBY, S. P. Maternal nutrition, low nephron number, and hypertension in later life: Pathways of nutritional programming. **Journal of Nutrition**, v. 137, n. 4, p. 1066–1072, 2007.

BAKER, J.; LIU, J. P.; ROBERTSON, E. J.; EFSTRATIADIS, A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. **Cell**, v. 75, n. 1, p. 73–82, 1993.

BARBUL, A. Arginine: Biochemistry, Physiology, and Therapeutic Implications. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 10, n. 2, p. 227–238, 1986.

BARKER, D. J. P. Adult consequences of fetal growth restriction. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 49, n. 2, p. 270–283, 2006.

BARKER, D. J. P.; CLARK, P. M. Fetal undernutrition and disease in later life. **Reviews of Reproduction**, v. 2, n. 2, p. 105–112, 1997.

BARTON-DAVIS, E. R.; SHOTURMA, D. I.; SWEENEY, H. L. Contribution of satellite cells to IGF-I induced hypertrophy of skeletal muscle. **Acta physiologica Scandinavica**, v. 167, n. 4, p. 301–305, 1999.

BATSHAW, M. L.; WACHTEL, R. C.; THOMAS, G. H.; STARRETT, A.; BRUSILOW, S. W. Arginine-responsive asymptomatic hyperammonemia in the premature infant. **The Journal of Pediatrics**, v. 105, n. 1, p. 86–91, 1984.

BAXTER, E. M.; JARVIS, S.; D'EATH, R. B.; ROSS, D. W.; ROBSON, S. K.; FARISH, M.; NEVISON, I. M.; LAWRENCE, A. B.; EDWARDS, S. A. Investigating the behavioural and physiological indicators of neonatal survival in pigs. **Theriogenology**, v. 69, n. 6, p. 773–783, 2008.

BAZER, F. W.; KIM, J.; SONG, G.; KA, H.; WU, G.; JOHNSON, G. A.; VALLET, J. L. Roles of selected nutrients in development of the porcine conceptus during pregnancy. **Bioscientifica Proceedings**, v. 19, p. 159–174, 2020.

BAZER, F. W.; WANG, X.; JOHNSON, G. A.; WU, G. Select nutrients and their effects on conceptus development in mammals. **Animal Nutrition**, v. 1, n. 3, p. 85–95, 2015.

BAZER, F. W.; WU, G.; SPENCER, T. E.; JOHNSON, G. A.; BURGHARDT, R. C.; BAYLESS, K. Novel pathways for implantation and establishment and maintenance of pregnancy in mammals. **Molecular human reproduction**, v. 16, n. 3, p. 135–152, 2010

BELL, A. W. Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. **Journal of Animal Science**, v. 73, n. 9, p. 2804–2819, 1995.

BELL, A. W.; KENNAUGH, J. M.; BATTAGLIA, F. C.; MAKOWSKI, E. L.; MESCHIA, G. Metabolic and circulatory studies of fetal lamb at midgestation. **The American journal of physiology**, v. 250, n. 5 Pt 1, 1986.

BÉRARD, J.; BEE, G. Effects of dietary L-arginine supplementation to gilts during early gestation on foetal survival, growth and myofiber formation. **Animal**, v. 4, n. 10, p. 1680–1687, 2010.

BERTOLO, R. F. P.; BRUNTON, J. A.; PENCHARZ, P. B.; BALL, R. O. Arginine, ornithine, and proline interconversion is dependent on small intestinal metabolism in neonatal pigs. **American journal of physiology. Endocrinology and metabolism**, v. 284, n. 5, 2003.

BIRD, I. M.; ZHANG, L.; MAGNESS, R. R. Possible mechanisms underlying pregnancy-induced changes in uterine artery endothelial function. **Journal of the Intensive Care Society**, v. 5, n. 3, p. 108–111, 2003.

BLACHIER, F.; M'RABET-TOUIL, H.; POSHO, L.; DARCY-VRILLON, B.; DUÉE, P.-H. - H. Intestinal arginine metabolism during development: Evidence for de novo synthesis of l-arginine in newborn pig enterocytes. **European Journal of Biochemistry**, v. 216, n. 1, p. 109–117, 1993.

BLOMBERG, L. A.; SCHREIER, L. L.; DAVID GUTHRIE, H.; SAMPLE, G. L.; VALLET, J.; CAPERNA, T.; RAMSAY, T. The effect of intrauterine growth retardation on the expression of developmental factors in porcine placenta subsequent to the initiation of placentation. **Placenta**, v. 31, n. 6, p. 549–552, 2010.

BÖGER, R. H.; BODE-BÖGER, S. M. The Clinical Pharmacology of L-Arginine. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v.41, p. 79-99, 2001.

BOGUSZEWSKI, C. L. Genética molecular do eixo GH-IGF1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 45, n. 1, p. 5–14, 2001.

BOURDON, A.; PARNET, P.; NOWAK, C.; TRAN, N. T.; WINER, N.; DARMAUN, D. L-Citrulline Supplementation Enhances Fetal Growth and Protein Synthesis in Rats with Intrauterine Growth Restriction. **The Journal of nutrition**, v. 146, n. 3, p. 532–541, 2016.

BRAUN, T.; GAUTEL, M. Transcriptional mechanisms regulating skeletal muscle differentiation, growth and homeostasis. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 12, n. 6, p. 349–361, 2011.

BREIER, B. H. Regulation of protein and energy metabolism by the somatotropic axis. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 17, p. 209–218, 1999.

BRUNTON, J. A.; BERTOLO, R. F. P.; PENCHARZ, P. B.; BALL, R. O. Proline ameliorates arginine deficiency during enteral but not parenteral feeding in neonatal piglets. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 277, n. 2 40-2, p. 223–231, 1999.

BURNOL, A. F.; LOIZEAU, M.; GIRARD, J. Insulin receptor activity and insulin sensitivity in mammary gland of lactating rats. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 259, n. 6 22-6, 1990.

CAI, S.; ZHU, J.; ZENG, X.; YE, Q.; YE, C.; MAO, X.; ZHANG, S.; QIAO, S.; ZENG, X. Maternal N-Carbamylglutamate Supply during Early Pregnancy Enhanced Pregnancy Outcomes in Sows through Modulations of Targeted Genes and Metabolism Pathways. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 66, n. 23, p. 5845–5852, 2018.

CAMPOS, P. H. R. F.; SILVA, B. A. N.; DONZELE, J. L.; OLIVEIRA, R. F. M.; KNOL, E. F. Effects of sow nutrition during gestation on within-litter birth weight variation: A review. **Animal**, v. 6, n. 5, p. 797–806, 2012.

CASTRO, F. L. S.; KIM, W. K. Secondary Functions of Arginine and Sulfur Amino Acids in Poultry Health: Review. **Animals**, v. 10, n. 11, p. 2106, 2020.

CHE, L.; YANG, P.; FANG, Z.; LIN, Y.; WU, D. Effects of dietary arginine supplementation on reproductive performance and immunity of sows. **Czech Journal of Animal Science**, v. 58, n. 4, p. 167–175, 2013.

CHEW, B. P.; EISENMAN, J. R.; TANAKA, T. S. Arginine Infusion Stimulates Prolactin, Growth Hormone, Insulin, and Subsequent Lactation in Pregnant Dairy Cows. **Journal of Dairy Science**, v. 67, n. 11, p. 2507–2518, 1984.

CHRISTENSON, R. K.; LEYMASTER, K. A.; YOUNG, L. D. Justification of unilateral hysterectomy-ovariectomy as a model to evaluate uterine capacity in swine. **Journal of animal science**, v. 65, n. 3, p. 738–744, 1987.

COCHARD, A.; GUILHERMET, R.; BONNEAU, M. Plasma growth hormone (GH), insulin and amino acid responses to arginine with or without aspartic acid in pigs. Effect of the dose. **Reproduction Nutrition Development**, v. 38, n. 3, p. 331–343, 1998.

COHEN, P. P.; GRISOLIA, S. The rôle of carbamyl-l-glutamic acid in the enzymatic synthesis of citrulline from ornithine. **Journal of Biological Chemistry**, v. 182, n. 2, p. 747–761, 1950.

COLLIER, S. R.; COLLINS, E.; KANALEY, J. A. Oral arginine attenuates the growth hormone response to resistance exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 101, n. 3, p. 848–852, 2006.

COSTA, K. A.; MARQUES, D. B. D.; DE CAMPOS, C. F.; SARAIVA, A.; GUIMARÃES, J. D.; GUIMARÃES, S. E. F. Nutrition influence on sow reproductive performance and conceptuses development and survival: A review about L-arginine supplementation. **Livestock Science**, v. 228, p. 97–103, 2019.

CRENN, P.; MESSING, B.; CYNOBER, L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. **Clinical Nutrition**, v. 27, n. 3, p. 328–339, 2008.

CURIS, E.; NICOLIS, I.; MOINARD, C.; OSOWSKA, S.; ZERROUK, N.; BÉNAZETH, S.; CYNOBER, L. Almost all about citrulline in mammals. **Amino Acids**, v. 29, n. 3, p. 177–205, 2005.

DA SILVA, C. L. A.; VAN DEN BRAND, H.; LAURENSEN, B. F. A.; BROEKHUIJSE, M. L. W. J.; KNOL, E. F.; KEMP, B.; SOEDE, N. M. Relationships between ovulation rate and embryonic and placental characteristics in multiparous sows at 35 days of pregnancy. **Animal**, v. 10, n. 7, p. 1192–1199, 2016.

DAI, Z. L.; ZHANG, J.; WU, G.; ZHU, W. Y. Utilization of amino acids by bacteria from the pig small intestine. **Amino Acids**, v. 39, n. 5, p. 1201–1215, 2010.

DALLANORA, D.; MARCON, J.; WALTER, M. P.; BIONDO, N.; BERNARDI, M. L.; WENTZ, I.; BORTOLOZZO, F. P. Effect of dietary amino acid supplementation during gestation on placental efficiency and litter birth weight in gestating gilts. **Livestock Science**, v. 197, p. 30–35, 2017.

DANTZER, V. Electron microscopy of the initial stages of placentation in the pig. **Anatomy and Embryology**, v. 172, n. 3, p. 281–293, 1985.

DAO, H. T.; SHARMA, N. K.; BRADBURY, E. J.; SWICK, R. A. Effects of L-arginine and L-citrulline supplementation in reduced protein diets for broilers under normal and cyclic warm temperature. **Animal Nutrition**, v. 7, n. 4, p. 927–938, 2021.

DE JONGE, W. J.; KWIKKERS, K. L.; TE VELDE, A. A.; VAN DEVENTER, S. J. H.; NOLTE, M. A.; MEBIUS, R. E.; RUIJTER, J. M.; LAMERS, M. C.; LAMERS, W. H. Arginine deficiency affects early B cell maturation and lymphoid organ development in transgenic mice. **The Journal of clinical investigation**, v. 110, n. 10, p. 1539–1548, 2002.

DEVILLERS, N.; FARMER, C.; LE DIVIDICH, J.; PRUNIER, A. Variability of colostrum yield and colostrum intake in pigs. **Animal**, v. 1, n. 7, p. 1033–1041, 2007.

DEVILLERS, N. Hormones, IgG and lactose changes around parturition in plasma, and colostrum or saliva of multiparous sows. **Reproduction Nutrition Development**, v. 44, p. 381–396, 2004.

DOUGLASS, M.S.; ZHANG, Y.; KAPLOWITZ, M. R.; FIKE, C. D. L-citrulline increases arginase II protein levels and arginase activity in hypoxic piglet pulmonary artery endothelial cells. **Pulmonary Circulation**, v. 11, n. 2, p. 1–10, 2021.

DU, M.; TONG, J.; ZHAO, J.; UNDERWOOD, K. R.; ZHU, M.; FORD, S. P.; NATHANIELSZ, P. W. Fetal programming of skeletal muscle development in ruminant animals. **Journal of animal science**, v. 88, n. 13, 2010.

DU, M.; WANG, B.; FU, X.; YANG, Q.; ZHU, M. J. Fetal programming in meat production. **Meat Science**, v. 109, p. 40–47, 2015

DZIUK, P. J. Effect of number of embryos and uterine space on embryo survival in the pig. **Journal of animal science**, v. 27, n. 3, p. 673–676, 1968.

ELMETWALLY, M. A.; LI, X.; JOHNSON, G. A.; BURGHARDT, R. C.; HERRING, C. M.; KRAMER, A. C.; MEININGER, C. J.; BAZER, F. W.; WU, G. Dietary supplementation with l-arginine between days 14 and 25 of gestation enhances NO and polyamine syntheses and the expression of angiogenic proteins in porcine placentae. **Amino Acids**, v. 54, n. 2, p. 193–204, 2022.

ENDO, F.; MATSUURA, T.; YANAGITA, K.; MATSUDA, I. Clinical manifestations of inborn errors of the urea cycle and related metabolic disorders during childhood. **The Journal of nutrition**, v. 134, n. 6, 2004.

FARMER, C.; GUAN, X.; TROTTIER, N. L. Mammary arteriovenous differences of glucose, insulin, prolactin and IGF-I in lactating sows under different protein intake levels. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 34, n. 1, p. 54–62, 2008.

FENG, T.; DEVORE, A. A.; PEREGO, M. C.; MORRELL, B. C.; SPICER, L. J. Effects of N-carbamylglutamate and arginine on steroidogenesis and proliferation of pig granulosa cells in vitro. **Animal Reproduction Science**, v. 209, p. 106–138, 2019.

FENG, T. N-Carbamylglutamate Improves Reproductive Performance and Alters Fecal Microbiota and Serum Metabolites of Primiparous Sows during Gestation after Fixed-Time Artificial Insemination. **Biology**, v. 11, n. 10, 2022.

FERRELL, C. L. Placental Regulation of Fetal Growth. **Animal Growth Regulation**, p. 1–19, 1989.

FEYERA, T.; THEIL, P. K. Energy and lysine requirements and balances of sows during transition and lactation: A factorial approach. **Livestock Science**, v. 201, n. 3405, p. 50–57, 2017.

FIX, J. S.; CASSADY, J. P.; HERRING, W. O.; HOLL, J. W.; CULBERTSON, M. S.; SEE, M. T. Effect of piglet birth weight on body weight, growth, backfat, and longissimus muscle area of commercial market swine. **Livestock Science**, v. 127, n. 1, p. 51–59, 2010.

FLYNN, N. E.; MEININGER, C. J.; HAYNES, T. E.; WU, G. The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy. **Biomedicine & pharmacotherapy - Biomedecine & pharmacotherapie**, v. 56, n. 9, p. 427–438, 2002.

FONSECA, L. S. Arginine supplementation in the feed of gestating sows. **Livestock Science**, v. 263, n. July 2021, 2022.

FORD, S.; VONNAHME, K.; WILSON, M. Uterine capacity in the pig reflects a combination of uterine environment and conceptus genotype effects. **Journal of Animal Science**, v. 80, p. 66-73, 2002.

FOXCROFT, G. et al. Consequences of selection for litter size on piglet development. **Paradigms in pig science**, p. 207–229, 2007.

FOXCROFT, G. Hyper-Prolificacy and Acceptable Post-Natal Development - A Possible Contradiction. **Advances in Pork Production**, v. 19, p. 205–211, 2008.

FRANK, J. W.; ESCOBAR, J.; NGUYEN, H. V.; JOBGEN, S.C.; JOBGEN, W. S.; DAVIS, T. A.; WU, G. Oral N-carbamylglutamate supplementation increases protein synthesis in skeletal muscle of piglets. **Journal of Nutrition**, v. 137, n. 2, p. 315–319, 2007.

FUNSTON, R. N.; LARSON, D. M.; VONNAHME, K. A. Effects of maternal nutrition on conceptus growth and offspring performance: implications for beef cattle production. **Journal of animal science**, v. 88, n. 13, 2010.

GADSBY, J. E.; HEAP, R. B.; BURTON, R. D. Oestrogen production by blastocyst and early embryonic tissue of various species. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 60, n. 2, p. 409–417, 1980.

GAO, H.; WU, G.; SPENCER, T. E.; JOHNSON, G. A.; BAZER, F. W. Select Nutrients in the Ovine Uterine Lumen. II. Glucose Transporters in the Uterus and Peri-Implantation Conceptuses. **Biology of Reproduction**, v. 80, n. 1, p. 94–104, 2009.

GAO, K.; JIANG, Z.; LIN, Y.; ZHENG, C.; ZHOU, G.; CHEN, F.; YANG, Lin; WU, G. Dietary l-arginine supplementation enhances placental growth and reproductive performance in sows. **Amino Acids**, v. 42, n. 6, p. 2207–2214, 2012.

GARBOSSA, C. A. P.; CARVALHO JÚNIOR, F. M.; SILVEIRA, H.; FARIA, P. B.; SCHINCKEL, A. P.; ABREU, M. L. T.; CANTARELLI, V. S. Effects of ractopamine and arginine dietary supplementation for sows on growth performance and carcass quality of their progenies. **Journal of Animal Science**, v. 93, n. 6, p. 2872–2884, 2015.

GAUSTAD-AAS, A. H.; ROPSTAD, E.; KARLBERG, K.; HOFMO, P. O.; DAHL, E. Oestrone sulphate measurements for the prediction of small or large litters in pigs. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 43, n. 3, p. 157–164, 2002.

GEISERT, R. D.; SCHMITT, R. A. M. Early embryonic survival in the pig: Can it be improved? **Journal of Animal Science**, v. 80, p. 54–65, 2002.

GEISERT, R. D.; ZAVY, M. T.; MOFFATT, R. J.; BLAIR, R. M.; YELLIN, T. Embryonic steroids and the establishment of pregnancy in pigs. **Journal of reproduction and fertility. Supplement** v. 40, p. 293–305, 1990.

GENG, M.; LI, T.; KONG, X.; SONG, X.; CHU, W.; HUANG, R.; YIN, Y.; WU, G. Reduced expression of intestinal N-acetylglutamate synthase in suckling piglets: a novel molecular mechanism for arginine as a nutritionally essential amino acid for neonates. **Amino acids**, v. 40, n. 5, p. 1513–1522, 2011.

GLASS, D. J. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 37, n. 10, p. 1974–1984, 2005.

GODFREY, K. M.; BARKER, D. JP. Fetal programming and adult health. **Public health nutrition**, v. 4, n. 2B, p. 611–624, 2001

GONZALEZ, J. M.; CAMACHO, L. E.; EBARB, S. M.; SWANSON, K. C.; VONNAHME, K. A.; STELZLENI, A. M.; JOHNSON, S. E. Realimentation of nutrient restricted pregnant beef cows supports compensatory fetal muscle growth. **Journal of Animal Science**, v. 91, n. 10, p. 4797–4806, 2013.

GOODBAND, R. D.; TOKACH, M. D.; GONCALVES, M. A. D.; WOODWORTH, J. C.; DRITZ, S. S.; DEROCHEY, J. M. Nutritional enhancement during pregnancy and its effects on reproduction in swine. **Animal Frontiers**, v. 3, n. 4, p. 68–75, 2013.

GOURLEY, K. M. et al. Determining the impact of increasing standardized ileal digestible lysine for primiparous and multiparous sows during lactation. **Translational Animal Science**, v. 1, n. 4, p. 426–436, 2017.

GOURLEY, K. M.; WOODWORTH, J. C.; DEROCHEY, J. M.; TOKACH, M. D.; DRITZ, St. S.; GOODBAND, R. D. Effects of soybean meal concentration in lactating sow diets on sow and litter performance and blood criteria. **Translational Animal Science**, v. 4, n. 2, p. 594–601, 2020.

GU, F.; JIANG, L.; XIE, L.; WANG, D.; ZHAO, F.; LIU, J. Supplementing N-carbamoylglutamate in late gestation increases newborn calf weight by enhanced placental expression of mTOR and angiogenesis factor genes in dairy cows. **Animal Nutrition**, v. 7, n. 4, p. 981–988, 2021.

GU, X.; LI, D.; SHE, R. Effect of weaning on small intestinal structure and function in the piglet. **Archiv fur Tierernahrung**, v. 56, n. 4, p. 275–286, 2002.

HAMPSON, D. J. Alterations in piglet small intestinal structure at weaning. **Research in Veterinary Science**, v. 40, n. 1, p. 32–40, 1986.

HAN, J.; LIU, Y. L.; FAN, W.; CHAO, J.; HOU, Y. Q.; YIN, Y. L.; ZHU, H. L.; MENG, G. Q.; CHE, Z. Q. Dietary L-arginine supplementation alleviates immunosuppression induced by cyclophosphamide in weaned pigs. **Amino acids**, v. 37, n. 4, p. 643–651, 2009.

HOLANDA, D. M.; MARCOLLA, C. S.; GUIMARÃES, S. E. F.; NEVES, M. M.; HAUSMAN, G. J.; DUARTE, M. S.; ABREU, M. L. T.; SARAIVA, A. Dietary L-arginine supplementation increased mammary gland vascularity of lactating sows. **Animal**, v. 13, n. 4, p. 790–798, 2019.

HONG, J.; FANG, L. Hu; JEONG, J. H.; KIM, Y. Y. Effects of L-Arginine Supplementation during Late Gestation on Reproductive Performance, Piglet Uniformity, Blood Profiles and Milk Composition in High Prolific Sows. **MDPI animals**, p. 1–19, 2020.

HU, C. J.; LI, F. N.; DUAN, Y. H.; ZHANG, T.; LI, H. W.; YIN, Y. L.; WU, G. Y.; KONG, X. F. Dietary supplementation with arginine and glutamic acid alters the expression of amino acid transporters in skeletal muscle of growing pigs. **Amino Acids**, v. 51, n. 7, p. 1081–1092, 2019.

JI, F.; HURLEY, W. L.; KIM, S. W. Characterization of mammary gland development in pregnant gilts. **Journal of Animal Science**, v. 84, n. 3, p. 579–587, 2006.

JI, F.; WU, G.; BLANTON, J. R.; KIM, S. W. Changes in weight and composition in various tissues of pregnant gilts and their nutritional implications. **Journal of Animal Science**, v. 83, n. 2, p. 366–375, 2005.

JINDAL, R.; COSGROVE, J. R.; AHERNE, F. X.; FOXCROFT, G. R. Effect of nutrition on embryonal mortality in gilts: association with progesterone. **Journal of animal Science**, v. 74, n. 3, p. 620–624, 1996.

JOBGEN, W. S.; FRIED, S. K.; FU, W. J.; MEININGER, C. J.; WU, G. Regulatory role for the arginine-nitric oxide pathway in metabolism of energy substrates. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 17, n. 9, p. 571–588, 2006.

JOHNSON, L. R. Regulation of gastrointestinal mucosal growth. **Physiological Reviews**, v. 68, n. 2, p. 456–502, 1988.

JONES, H. N.; POWELL, T. L.; JANSSON, T. Regulation of Placental Nutrient Transport - A Review. **Placenta**, v. 28, n. 8–9, p. 763–774, 2007.

KAORE, S. N.; KAORE, N. M. Arginine and citrulline as nutraceuticals: Efficacy and safety in diseases. **Nutraceuticals**, 2021.

KAUFMANN, P.; MAYHEW, Terry M.; CHARNOCK-JONES, D. S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy. **Placenta**, v. 25, n. 2–3, p. 114–126, 2004.

KHALAF, D.; KRÜGER, M.; WEHLAND, M.; INFANGER, M.; GRIMM, D. The Effects of Oral L-Arginine and L-Citrulline Supplementation on Blood Pressure. **Nutrients**, p. 1–14, 2019.

KIM, S. W.; BAKER, D. H.; EASTER, R. A. Dynamic ideal protein and limiting amino acids for lactating sows: The impact of amino acid mobilization. **Journal of Animal Science**, v. 79, n. 9, p. 2356–2366, 2001.

KIM, S. W.; HURLEY, W. L.; HAN, I. K.; STEIN, H. H.; EASTER, R. A. Effect of nutrient intake on mammary gland growth in lactating sows. **Journal of Animal Science**, v. 77, n. 12, p. 3304–3315, 1999.

KIM, S. W.; HURLEY, W. L.; WU, G.; JI, F. Ideal amino acid balance for sows during gestation and lactation. **Journal of animal science**, v. 87, n. 14, p. 123–132, 2009.

KIM, S. W.; MCPHERSON, R. L.; WU, G. Dietary Arginine Supplementation Enhances the Growth of Milk-Fed Young Pigs. **Journal of Nutrition**, v. 134, n. 3, p. 625–630, 2004.

KLINDT, J. Influence of litter size and creep feeding on preweaning gain and influence of preweaning growth on growth to slaughter in barrows. **Journal of Animal Science**, v. 81, n. 10, p. 2434–2439, 2003.

KNOWLES, R. G.; MONCADA, S. Nitric oxide synthases in mammals. **The Biochemical journal**, v. 298 n. 2, p. 249–258, 1994.

KOENERS, M. P.; VAN FAASSEN, E. E.; WESSELING, S.; DE SAIN-VAN DER VELDEN, M.; KOOMANS, H. A.; BRAAM, B.; JOLLES, J. A. Maternal supplementation with citrulline increases renal nitric oxide in young spontaneously hypertensive rats and has long-term antihypertensive effects. **Hypertension**, v. 50, n. 6, p. 1077–1084, 2007.

KONG, X.; TAN, B.; YIN, Y.; GAO, H.; LI, X.; JAEGER, L. A.; BAZER, F. W.; WU, G. L-Arginine stimulates the mTOR signaling pathway and protein synthesis in porcine trophectoderm cells. **The Journal of nutritional biochemistry**, 23, n. 9, p. 1178–1183, 2012.

KONG, X.; WANG, X.; YIN, Y.; LI, X.; GAO, H.; BAZER, F. W.; WU, G. Putrescine stimulates the mTOR signaling pathway and protein synthesis in porcine trophectoderm cells. **Biology of reproduction**, v. 91, n. 5, 2014.

KOTT, M. L.; PANCINI, S.; SPECKHART, S. L.; KIMBLE, L. N.; WHITE, R. R.; STEWART, J. L.; JOHNSON, S. E.; EALY, A. D. Effects of mid-gestational l-citrulline supplementation to twin-bearing ewes on umbilical blood flow, placental development, and lamb production traits. **Translational Animal Science**, v. 5, n. 3, p. 1–11, 2021.

KULKARNI, R. N. Receptors for insulin and insulin-like growth factor-1 and insulin receptor substrate-1 mediate pathways that regulate islet function. **Biochemical Society transactions**, v. 30, n. 2, p. 317–322, 2002.

KWON, E. J.; KIM, Y. J. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. **Obstetrics & Gynecology Science**, v. 60, n. 6, p. 506, 2017.

KWON, H.; SPENCER, T. E.; BAZER, F. W.; WU, G. Developmental changes of amino acids in ovine fetal fluids. **Biology of reproduction**, v. 68, n. 5, p. 1813–1820, 2003

LACASSE, P.; FARR, V. C.; DAVIS, S. R.; PROSSER, C. G. Local Secretion of Nitric Oxide and the Control of Mammary Blood Flow. **Journal of Dairy Science**, v. 79, n. 8, p. 1369–1374, 1996.

LANGENDIJK, P.; CHEN, T. Y.; ATHORN, R. Z.; BOUWMAN, E. G. Embryonic survival at day 9, 21 and 35 of pregnancy in intact and unilaterally oviduct ligated multiparous sows. **Animal**, v. 10, n. 8, p. 1336–1341, 2016

LANGENDIJK, P. Latest advances in sow nutrition during early gestation. **Animals**, v. 11, n. 6, 2021.

LANGENDIJK, P.; PELTONIEMI, O. How does nutrition influence luteal function and early embryo survival. **Bioscientifica Proceedings**, v. 1, 2019.

LASSALA, A.; BAZER, F. W.; CUDD, T. A.; LI, P.; LI, X.; SATTERFIELD, M. C.; SPENCER, T.E.; WU, G. Intravenous Administration of L-Citrulline to Pregnant Ewes Is More Effective Than L-Arginine for Increasing Arginine Availability in the Fetus. **The Journal of Nutrition**, v. 139, n. 4, p. 660, 2009.

LENIS, Y. Y.; ELMETWALLY, M. A.; MALDONADO-ESTRADA, J. G.; BAZER, F. W. Physiological importance of polyamines. **Zygote**, v. 25, n. 3, p. 244–255, 2017

LI, H.; MEININGER, C. J.; HAWKER, J. R.; HAYNES, T. E.; KEPKA-LENHART, D.; MISTRY, S. K.; MORRIS, S. M.; WU, G. Regulatory role of arginase I and II in nitric oxide, polyamine, and proline syntheses in endothelial cells. **American journal of physiology. Endocrinology and metabolism**, v. 280, n. 1, 2001

LI, X.; BAZER, F. W.; JOHNSON, G. A.; BURGHARDT, R.C.; ERIKSON, D. W.; FRANK, J. W.; SPENCER, Th. E.; SHINZATO, I.; WU, G. Dietary supplementation with 0.8% L-arginine between days 0 and 25 of gestation reduces litter size in gilts. **Journal of Nutrition**, v. 140, n. 6, p. 1111–1116, 2010.

LI, X.; JOHNSON, G. A.; ZHOU, H.; BURGHARDT, R. C.; BAZER, F. W.; WU, G. Microarray analysis reveals an important role for dietary L-arginine in regulating global gene expression in porcine placentae during early gestation. **Frontiers in Bioscience**, v. 27, n. 1, 2022.

LI, Y. X.; MOREIRA, V. R.; WANG, L. S.; LIU, Q. L.; GAO, P. D.; ZHANG, X. J.; FU, X. N-carbamylglutamate, a promising functional feed additive in swine production: A review. **Animal Feed Science and Technology**, v. 303, 2023.

LIU, F.; DE RUYTER, E. M.; ATHORN, R. Z.; BREWSTER, C. J.; HENMAN, D. J.; MORRISON, R. S.; SMITS, R. J.; COTTRELL, J. J.; DUNSHEA, F. R. Effects of L-citrulline supplementation on heat stress physiology, lactation performance and subsequent reproductive performance of sows in summer. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 103, n. 1, p. 251–257, 2019.

LIU, X. D.; WU, X.; YIN, Y. L.; LIU, Y. Q.; GENG, M. M.; YANG, H. S.; BLACHIER, Francois; WU, G. Y. Effects of dietary l-arginine or N-carbamylglutamate supplementation during late gestation of sows on the miR-15b/16, miR-221/222, VEGFA and eNOS expression in umbilical vein. **Amino Acids**, v. 42, n. 6, p. 2111–2119, 2012.

LUIKING, Y. C.; POEZE, M.; RAMSAY, G.; DEUTZ, N. E. P. Reduced citrulline production in sepsis is related to diminished de novo arginine and nitric oxide production. **The American journal of clinical nutrition**, v. 89, n. 1, p. 142–152, 2009.

MAGNESS, R. R. Maternal Cardiovascular and Other Physiologic Responses to the Endocrinology of Pregnancy. **Endocrinology of Pregnancy**, p. 507–539, 1998

MARTYN, C. N.; BARKER, D. J. P. The maternal and fetal origins of cardiovascular disease. **Vascular Medicine Review**, v. 5, n. 2, p. 129–137, 1994.

MATEO, R. D.; WU, G.; MOON, H. K.; CARROLL, J. A.; KIM, S. W. Effects of dietary arginine supplementation during gestation and lactation on the performance of lactating primiparous sows and nursing piglets. **Journal of animal science**, v. 86, n. 4, p. 827–835, 2008.

MATEO, R. D.; WU, G.; BAZER, F. W.; PARK, J. C.; SHINZATO, I.; SUNG, W. Kim. Dietary L-arginine supplementation enhances the reproductive performance of gilts. **The Journal of nutrition**, v. 137, n. 3, p. 652–656, 2007.

MAUL, H.; LONGO, M.; SAADE, G.; GARFIELD, R. Nitric oxide and its role during pregnancy: from ovulation to delivery. **Current pharmaceutical design**, v. 9, n. 5, p. 359–380, 2003.

MCPHERSON, R. L.; JI, F.; WU, G.; BLANTON, J. R.; KIM, S. W. Growth and compositional changes of fetal tissues in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 82, n. 9, p. 2534–2540, 2004.

MEIJER, A. J.; LAMERS, W. H.; CHAMULEAU, R. A. Nitrogen metabolism and ornithine cycle function. **Physiological Reviews**, n. 3, 1990.

MEIJER, A. J.; LOF, C.; RAMOS, I. C.; VERHOEVEN, A. J. Control of ureogenesis. **European Journal of Biochemistry**, v. 148, n. 1, p. 189–196, 1985.

MEININGER, C. J.; WU, G. Regulation of Endothelial Cell Proliferation by Nitric Oxide. **Methods in enzymology** v. 352, n. 1998, p. 280–295, 2002.

MEPHAM, T. B. Amino Acid Utilization by Lactating Mammary Gland. **Journal of Dairy Science**, v. 65, n. 2, p. 287–298, 1982.

MERTZ, E. T.; BEESON, W. M.; JACKSON, H. D. Classification of essential amino acids for the weanling pig. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 38, n. 1, p. 121–128, 1952.

MESCHIA, G. Circulation to Female Reproductive Organs. **Comprehensive Physiology**, n. 71, p. 241–269, 1983.

MIGLINO, M. A.; PEREIRA, F. T. V; SANTOS, T. C.; CARVALHO, A. F. A Morfologia Placentária dos Suínos Domésticos – Revisão. **Arquivos de ciências veterinárias e zoologia da UNIPAR**, 2001.

MILLIGAN, B. N.; FRASER, D.; KRAMER, D. L. Within-litter birth weight variation in the domestic pig and its relation to pre-weaning survival, weight gain, and variation in weaning weights. **Livestock Production Science**, v. 76, n. 1–2, p. 181–191, 2002.

MOINARD, C.; NICOLIS, I.; NEVEUX, N.; DARQUY, S.; BÉNAZETH, S.; CYNOBER, L. Dose-ranging effects of citrulline administration on plasma amino acids and hormonal patterns in healthy subjects: the Citrudose pharmacokinetic study. **The British journal of nutrition**, v. 99, n. 4, p. 855–862, 2008. DOI:

MOLINA, R. D.; MESCHIA, G.; BATTAGLIA, F. C.; HAY, W. W. Gestational maturation of placental glucose transfer capacity in sheep. **The American journal of physiology**, v. 261, n. 3 Pt 2, 1991.

MOREIRA, R. H. R.; MENDES, M. F. S. A.; PALENCIA, J. Y. P.; LEMES, M. A. G.; ROQUE, A. R.; KUTSCHENKO, M.; FERREIRA, R. A.; DE ABREU, M. L. T. L-arginine supplementation during the final third of gestation improves litter uniformity and physical characteristics of neonatal piglet thermoregulation. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 104, n. 2, p. 645–656, 2020.

MORRIS, S. M. Arginine: Beyond protein. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, n. 2, p. 508–512, 2006.

MORRIS, S. M. Recent advances in arginine metabolism: Roles and regulation of the arginases. **British Journal of Pharmacology**, v. 157, n. 6, p. 922–930, 2009.

MORRIS, S. M. Regulation of enzymes of the urea cycle and arginine metabolism. **Annual Review of Nutrition**, v. 22, n. 58, p. 87–105, 2002.

MORRIS, S. M. Regulation of enzymes of urea and arginine synthesis. **Annual Review of Nutrition**, v. 12, p. 81–101, 1992.

MULLER, T. L.; HEWITT, R. J. E.; D'SOUZA, D. N.; VAN BARNEVELD, R. J. Factors influencing the measure of creatinine in non-reproductive pigs. **Animal Production Science**, v. 57, n. 12, p. 2418, 2017.

NUNTAPAITOON, M.; MUNS, R.; THEIL, P. K.; TUMMARUK, P. L-arginine supplementation in sow diet during late gestation decrease stillborn piglet, increase piglet birth weight and increase immunoglobulin G concentration in colostrum. **Theriogenology**, v. 121, p. 27–34, 2018.

O'QUINN, P. R.; KNABE, D. A.; WU, G. Arginine catabolism in lactating porcine mammary tissue. **Journal of Animal Science**, v. 80, n. 2, p. 467–474, 2002.

OH, H. S.; OH, S. K.; LEE, J. S.; WU, C.; LEE, S. J. Effects of l-arginine on growth hormone and insulin-like growth factor 1. **Food Science and Biotechnology**, v. 26, n. 6, p. 1749–1754, 2017.

OKSBJERG, N.; KROGH, U.; JENSEN, J. A.; MØLLER, H. S.; RAMAEKERS, P.; RASMUSSEN, M. K.; THERKILDSEN, M.; THEIL, P. K. Supplementation of sows with L - Arginine during gestating and lactation affects muscle traits of offspring related with postnatal growth and meat quality: From conception to consumption. **Meat Science**, v. 152, p. 58–64, 2019.

OLIVIERO, C. Offspring of hyper prolific sows: Immunity, birthweight, and heterogeneous litters. **Molecular Reproduction and Development**, p. 1–5, 2022.

PALENCIA, J. Y. P.; LEMES, M. A. G.; GARBOSSA, C. A. P.; ABREU, M. L. T.; PEREIRA, L. J.; ZANGERONIMO, M. G. Arginine for gestating sows and foetal development: A systematic review. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 102, n. 1, p. 204–213, 2018. a.

PALENCIA, J. Y. P.; SARAIVA, A.; ABREU, M. L. T.; ZANGERONIMO, M. G.; SCHINCKEL, A. P.; GARBOSSA, C. A. P. Effectiveness of citrulline and N-carbamoyl glutamate as arginine precursors on reproductive performance in mammals: A systematic review. **PLoS ONE**, v. 13, n. 12, p. 1–20, 2018. b.

PALMER, R. M. J.; REES, D. D.; ASHTON, D. S.; MONCADA, S. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 153, n. 3, p. 1251–1256, 1988.

PARDO, C. E.; BÉRARD, J.; KREUZER, M.; BEE, G. Intrauterine crowding impairs formation and growth of secondary myofibers in pigs. **Animal**, v. 7, n. 3, p. 430–438, 2013.

PEDERSEN, T. F.; BRUUN, T. S.; FEYERA, T.; LARSEN, U. K.; THEIL, P. K. A two-diet feeding regime for lactating sows reduced nutrient deficiency in early lactation and improved milk yield. **Livestock Science**, v. 191, p. 165–173, 2016.

PEDERSEN, T. F.; CHANG, C. Y.; TROTTIER, N. L.; BRUUN, T. S.; THEIL, P. K. Effect of dietary protein intake on energy utilization and feed efficiency of lactating sows. **Journal of Animal Science**, v. 97, n. 2, p. 779–793, 2019.

PERE, M. C.; ETIENNE, M. Uterine blood flow in sows: Effects of pregnancy stage and litter size. **Reproduction Nutrition Development**, v. 40, n. 4, p. 369–382, 2000.

PÈRE, M. C.; DOURMAD, J. Y.; ETIENNE, M. Effect of Number of Pig Embryos in the Uterus on Their Survival and Development and on Maternal Metabolism. **Journal of Animal Science**, v. 75, n. 5, p. 1337–1342, 1997.

PEREIRA, L. P.; HILGEMBERG, J. O.; MASS, A. P. H.; LEHNEN, C. R. Implications of nutritional modulators in productive performance of pregnant and lactating sows. **Livestock Science**, v. 232, 2020. -

PICARD, B.; LEFAUCHEUR, L.; BERRI, C.; DUCLOS, M. J. Muscle fibre ontogenesis in farm animal species. **Reproduction Nutrition Development**, v. 42, n. 5, p. 415–431, 2002.

POPE, W. F.; XIE, S.; BROERMANN, D. M.; NEPHEW, K. P. Causes and consequences of early embryonic diversity in pigs. **Journal of reproduction and fertility. Supplement**, v. 40, p. 251–260, 1990.

QUESNEL, H.; FARMER, C.; DEVILLERS, N. Colostrum intake: Influence on piglet performance and factors of variation. **Livestock Science**, v. 146, n. 2–3, p. 105–114, 2012.

QUINIOU, N.; DAGORN, J.; GAUDRÉ, D. Variation of piglets' birth weight and consequences on subsequent performance. **Livestock Production Science**, v. 78, n. 1, p. 63–70, 2002.

REDMER, D. A.; AITKEN, R. P.; MILNE, J. S.; REYNOLDS, L. P.; WALLACE, J.M. Influence of maternal nutrition on messenger RNA expression of placental angiogenic factors and their receptors at midgestation in adolescent sheep. **Biology of reproduction**, v. 72, n. 4, p. 1004–1009, 2005.

REEDS, P. J.; BURRIN, D. G.; DAVIS, T. A.; FIOROTTO, M. L.; STOLL, B.; VAN GOUDOEVER, J. B. Protein nutrition of the neonate. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 59, n. 1, p. 87–97, 2000.

REYNOLDS, L. P.; FERRELL, C. L.; ROBERTSON, Debra A.; FORD, S. P. Metabolism of the gravid uterus, foetus and utero-placenta at several stages of gestation in cows. **The Journal of Agricultural Science**, v. 106, n. 3, p. 437–444, 1986.

REYNOLDS, L. P.; REDMER, D. A. Angiogenesis in the placenta. **Biology of reproduction**, v. 64, n. 4, p. 1033–1040, 2001.

REYNOLDS, L. P.; REDMER, D. A. Utero-placental vascular development and placental function. **Journal of animal science**, v. 73, n. 6, p. 1839–1851, 1995

REYNOLDS, L. P. Evidence for altered placental blood flow and vascularity in compromised pregnancies. **Journal of Physiology**, v. 572, n. 1, p. 51–58, 2006. a.

REZAEI, R.; WU, Z.; HOU, Y.; BAZER, F. W.; WU, G. Amino acids and mammary gland development: Nutritional implications for milk production and neonatal growth. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 7, n. 1, 2016.

RODRIGUES, G. A. L-arginine supplementation for nulliparous sows during the last third of gestation. **Animals**, v. 11, n. 12, p. 1–12, 2021.

ROMERO, M. J.; PLATT, D. H.; CALDWELL, R. B.; CALDWELL, R. W. Therapeutic use of citrulline in cardiovascular disease. **Cardiovascular drug reviews**, v. 24, n. 3–4, p. 275–290, 2006.

ROTHSCHILD, M. F. Genetics and reproduction in the pig. **Animal Reproduction Science**, v. 42, n. 1–4, p. 143–151, 1996.

RUDOLPH, A. M.; HEYMANN, M. A. Circulatory changes during growth in the fetal lamb. **Circulation research**, v. 26, n. 3, p. 289–299, 1970

SCHAMS, D.; KRAETZL, W. D.; BREM, G.; GRAF, F. Secretory pattern of metabolic hormones in the lactating sow. **Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes**, v. 102, n. 6, p. 439–447, 1994.

SCHWEDHELM, E.; MAAS, R.; FREESE, R.; JUNG, D.; LUKACS, Z.; JAMBRECINA, A.; SPICKLER, W.; SCHULZE, F.; BÖGER, R. H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism. **British journal of clinical pharmacology**, v. 65, n. 1, p. 51–59, 2008.

SEMSARIAN, C.; SUTRAVE, P.; RICHMOND, D. R.; GRAHAM, R.M. Insulin-like growth factor (IGF-I) induces myotube hypertrophy associated with an increase in anaerobic glycolysis in a clonal skeletal-muscle cell model. **Biochemical Journal**, v. 339, n. Pt 2, p. 443, 1999.

SEVRIN, T.; SIRVINS, C.; DAVID, A.; AGUESSE, A.; GANDON, A.; CASTELLANO, B.; DARMAUN, D.; BOQUIEN, C. Y.; ALEXANDRE-GOUABAU, M. C. Dietary Arginine Supplementation during Gestation and Lactation Increases Milk Yield and Mammary Lipogenesis in Rats. **Journal of Nutrition**, v. 151, n. 8, p. 2188–2198, 2021.

SOLTWEDEL, K. T.; EASTER, R. A.; PETTIGREW, J. E. Evaluation of the order of limitation of lysine, threonine, and valine, as determined by plasma urea nitrogen, in corn-soybean meal diets of lactating sows with high body weight loss. **Journal of Animal Science**, v. 84, n. 7, p. 1734–1741, 2006.

SOORANNA, S. R.; MORRIS, N. H.; STEER, P. J. Placental nitric oxide metabolism. **Reproduction, fertility, and development**, v. 7, n. 6, p. 1525–15231, 1995.

SPINCER, J.; ROOK, J. A.; TOWERS, K. G. The uptake of plasma constituents by the mammary gland of the sow. **The Biochemical journal**, v. 111, n. 5, p. 727–732, 1969.

STRATHE, A. V.; BRUUN, T. S.; GEERTSEN, N.; ZERRAHN, J. E.; HANSEN, C. F. Increased dietary protein levels during lactation improved sow and litter performance. **Animal Feed Science and Technology**, v. 232, p. 169–181, 2017.

SUGDEN, M. C.; HOLNESS, M. J. Gender-specific programming of insulin secretion and action. **Journal of Endocrinology**, v. 175, n. 3, p. 757–767, 2002.

SUN, L.; ZHANG, H.; FAN, Y.; GUO, Y.; ZHANG, G.; NIE, H.; WANG, F. Metabolomic profiling in umbilical venous plasma reveals effects of dietary rumen-protected arginine or N-carbamylglutamate supplementation in nutrient-restricted Hu sheep during pregnancy. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 52, n. 3, p. 376–388, 2017.

TAIN, Y. L.; SHEEN, J. M.; CHEN, C. C.; YU, H. R.; TIAO, M. M.; KUO, H. C.; HUANG, L. T. Maternal citrulline supplementation prevents prenatal dexamethasone-induced programmed hypertension. **Free radical research**, v. 48, n. 5, p. 580–586, 2014.

TAIN, Y. L.; LEE, C. T.; HUANG, L. T. Long-term effects of maternal citrulline supplementation on renal transcriptome prevention of nitric oxide depletion-related programmed hypertension: the impact of gene-nutrient interactions. **International journal of molecular sciences**, v. 15, n. 12, p. 23255–23268, 2014.

TAKEDA, K.; MACHIDA, M.; KOHARA, A.; OMI, N.; TAKEMASA, T. Effects of citrulline supplementation on fatigue and exercise performance in mice. **Journal of nutritional science and vitaminology**, v. 57, n. 3, p. 246–250, 2011.

TOKACH, M. D.; MENEGAT, M. B.; GOURLEY, K. M.; GOODBAND, R. D. Review: Nutrient requirements of the modern high-producing lactating sow, with an emphasis on amino acid requirements. **Animal**, v. 13, n. 12, p. 2967–2977, 2019.

TOWN, S. C.; PUTMAN, C. T.; TURCHINSKY, N. J.; DIXON, W. T.; FOXCROFT, George R. Number of conceptuses in utero affects porcine fetal muscle development. **Reproduction**, v. 128, n. 4, p. 443–454, 2004.

Theil, P. K. Transition feeding of sows. In: **The gestating and lactating sow**. Wageningen Academic Publishers, p. 147–167, 2015.

TRAN, N. T.; AMARGER, V.; BOURDON, A.; MISBERT, E.; GRIT, I.; WINER, N.; DARMAUN, D. Maternal citrulline supplementation enhances placental function and fetal growth in a rat model of IUGR: involvement of insulin-like growth factor 2 and angiogenic factors. **Journal of maternal-fetal & neonatal medicine**, v. 30, n. 16, p. 1906–1911, 2016.

TROTTIER, N. L.; SHIPLEY, C. F.; EASTER, R. A. Plasma Amino Acid Uptake by the Mammary Gland of the Lactating Sow. **Journal of Animal Science**, v. 75, n. 5, p. 1266–1278, 1997.

UMEDA, M.; HIRAMOTO, M.; WATANABE, A.; TSUNODA, N.; IMAI, T. Arginine-induced insulin secretion in endoplasmic reticulum. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 466, n. 4, p. 717–722, 2015.

URSCHEL, K. L.; SHOVELLER, A. K.; UWIERA, R. R. E.; PENCHARZ, P. B.; BALL, R.O. Citrulline Is an Effective Arginine Precursor in Enterally Fed Neonatal Piglets. **The Journal of Nutrition**, v. 136, n. 7, p. 1806–1813, 2006.

VALLET, J. L.; FREKING, B. A. Differences in placental structure during gestation associated with large and small pig fetuses. **Journal of Animal Science**, v. 85, n. 12, p. 3267–3275, 2007.

VALLET, J. L.; MCNEEL, A. K.; MILES, J. R.; FREKING, B. A. Placental accommodations for transport and metabolism during intra-uterine crowding in pigs. **Journal of animal science and biotechnology**, v. 5, n. 1, 2014.

VAN DE POLL, M. C. G.; LIGTHART-MELIS, G. C.; BOELENS, P. G.; DEUTZ, N. E. P.; VAN LEEUWEN, P. A. M.; DEJONG, C. H. C. Intestinal and hepatic metabolism of glutamine and citrulline in humans. **The Journal of physiology**, v. 581, p. 819–827, 2007

VAN FAASSEN, E. E. Nitrite as regulator of hypoxic signaling in mammalian physiology. **Medicinal research reviews**, v. 29, n. 5, p. 683–741, 2009.

VICINI, J. L.; CLARK, J. H.; HURLEY, W. L.; BAHR, J. M. Effects of Abomasal or Intravenous Administration of Arginine on Milk Production, Milk Composition, and Concentrations of Somatotropin and Insulin in Plasma of Dairy Cows. **Journal of Dairy Science**, v. 71, n. 3, p. 658–665, 1988.

WANG, H.; DEY, S. K. Roadmap to embryo implantation: Clues from mouse models. **Nature Reviews Genetics**, v. 7, n. 3, p. 185–199, 2006.

WANG, J.; FENG, C.; LIU, T.; SHI, M.; WU, G.; BAZER, F. W. Physiological alterations associated with intrauterine growth restriction in fetal pigs: Causes and insights for nutritional optimization. **Molecular reproduction and development**, v. 84, n. 9, p. 897–904, 2017.

WANG, X; OU, D.; YIN, J.; WU, G.; WANG, J. Proteomic analysis reveals altered expression of proteins related to glutathione metabolism and apoptosis in the small intestine of zinc oxide-supplemented piglets. **Amino acids**, v. 37, n. 1, p. 209–218, 2009.

WANG, Z.; WANG, R.; MENG, C.; JI, Y.; SUN, L.; NIE, H.; MAO, D.; WANG, F. Effects of dietary supplementation of N-carbamylglutamate on lactation performance of lactating goats and growth performance of their suckling kidlets. **Small Ruminant Research**, v. 175, p. 142–148, 2019.

WATERLAND, R.A.; JIRTLE, R.L. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. **Nutrition**, v. 20, n. 1, p. 63–68, 2004.

WEI, S.; YANG, Y.; XIAO, Y.; LIU, Y.; TIAN, J.; SPICER, L. J.; FENG, T. Effects of N-carbamylglutamate on steroidogenesis and relative abundances of mRNA transcripts in pig placental trophoblasts. **Animal Reproduction Science**, v. 221, p. 106569, 2020.

WESSELING, S.; JOLES, J. A.; VAN GOOR, H.; BLUYSSSEN, H. A.; KEMMEREN, P.; HOLSTEGE, F. C.; KOOMANS, H. A.; BRAAM, B. Transcriptome-based identification of pro- and antioxidative gene expression in kidney cortex of nitric oxide-depleted rats. **Physiological genomics**, v. 28, n. 2, p. 158–167, 2007.

WIJNTJES, J. G. M.; SOEDE, N. M.; KNOL, E. F.; VAN DEN BRAND, H. KEMP, B. Piglet birth weight and litter uniformity: Effects of weaning-to-pregnancy interval and body condition changes in sows of different parities and crossbred line. **Journal of Animal Science**, v. 91, p. 2099-2107, 2013.

WILDE, C. J.; KNIGHT, C. H.; FLINT, D. J. Control of Milk Secretion and Apoptosis during Mammary Involution. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 4, n. 2, p. 129–136, 1999.

WILLIS, H. J.; ZAK, L. J.; FOXCROFT, G. R. Duration of lactation, endocrine and metabolic state, and fertility of primiparous sows. **Journal of animal science**, v. 81, n. 8, p. 2088–2102, 2003

WILSON, M. R. Immunologic development of the neonatal pig. **Journal of Animal Science**, v. 38, p. 1018–1021, 1974.

WINDMUELLER, H. G.; SPAETH, A. E. Source and fate of circulating citrulline. **The American journal of physiology**, v. 241, n. 6, p. 473–480, 1981.

WOLF, J.; ŽÁKOVÁ, E.; GROENEVELD, E. Within-litter variation of birth weight in hyperprolific Czech Large White sows and its relation to litter size traits, stillborn piglets and losses until weaning. **Livestock Science**, v. 115, n. 2–3, p. 195–205, 2008.

WU, G.; BAZER, F. W.; BURGHARDT, R. C.; JOHNSON, G. A.; KIM, S. W.; LI, X. L.; SATTERFIELD, M. C.; SPENCER, T. E. Impacts of amino acid nutrition on pregnancy outcome in pigs: mechanisms and implications for swine production. **Journal of animal science**, v. 88, n. 13, 2010. a.

WU, G.; BAZER, F. W.; DATTA, S.; JOHNSON, G. A.; LI, P.; SATTERFIELD, M. C.; SPENCER, T. E. Proline metabolism in the conceptus: implications for fetal growth and development. **Amino acids**, v. 35, n. 4, p. 691–702, 2008.

WU, G.; BAZER, F. W.; WALLACE, J. M.; SPENCER, T. E. Intrauterine growth retardation: Implications for the animal sciences. **Journal of Animal Science**, v. 84, n. 9, p. 2316–2337, 2006.

WU, G.; KNABE, D. A. Arginine synthesis in enterocytes of neonatal pigs. **The American journal of physiology**, v. 269, n. 3, 1995.

WU, G.; MEININGER, C. J. Regulation of L-arginine synthesis from L-citrulline by L-glutamine in endothelial cells. **The American journal of physiology**, v. 265, n. 6, 1993

WU, G. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. **Amino Acids**, v. 37, n. 1, p. 153–168, 2009.

WU, G. Impacts of arginine nutrition on embryonic and fetal development in mammals. **Amino Acids**, v. 45, n. 2, p. 241–256, 2013.

WU, G. Important roles for the arginine family of amino acids in swine nutrition and production. **Livestock Science**, v. 112, n. 1–2, p. 8–22, 2007. c.

WU, G. Pharmacokinetics and safety of arginine supplementation in animals. **Journal of Nutrition**, v. 137, n. 6, p. 1673–1680, 2007.

WU, G. Amino Acids: Biochemistry and Nutrition, **Amino Acids: Biochemistry and Nutrition**, p. 1–788, 2021.

WU, G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. **Amino acids**, v. 37, n. 1, p. 1–17, 2009.

WU, G. Dietary requirements of synthesizable amino acids by animals: a paradigm shift in protein nutrition. **Journal of animal science and biotechnology**, v. 5, n. 1, 2014.

WU, G. Functional amino acids in nutrition and health. **Amino Acids**, v. 45, n. 3, p. 407–411, 2013.

WU, G. Intestinal mucosal amino acid catabolism. **The Journal of nutrition**, v. 128, n. 8, p. 1249, 1998.

WU, G. Synthesis of citrulline and arginine from proline in enterocytes of postnatal pigs. **The American journal of physiology**, v. 272, n. 6, 1997.

WU, G.; BAZER, F. W.; CUDD, T. A.; MEININGER, C. J.; SPENCER, T. E. Maternal nutrition and fetal development. **The Journal of nutrition**, v. 134, n. 9, p. 2169–2172, 2004.

WU, G.; BAZER, F. W.; HU, J.; JOHNSON, G. A.; SPENCER, T. E. Polyamine synthesis from proline in the developing porcine placenta. **Biology of reproduction**, v. 72, n. 4, p. 842–850, 2005.

WU, G.; BAZER, F. W.; JOHNSON, G. A.; HERRING, C.; SEO, H.; DAI, Z.; WANG, J.; WU, Z.; WANG, X. Functional amino acids in the development of the pig placenta. **Molecular Reproduction and Development**, v. 84, n. 9, p. 870–882, 2017.

WU, G.; BAZER, F. W.; TUO, W.; FLYNN, S. P. Unusual abundance of arginine and ornithine in porcine allantoic fluid. **Biology of reproduction**, v. 54, n. 6, p. 1261–1265, 1996. a.

WU, G.; COLLINS, J. K.; PERKINS-VEAZIE, P.; SIDDIQ, M.; DOLAN, K. D.; KELLY, K. A.; HEAPS, C. L.; MEININGER, C. J. Dietary supplementation with watermelon pomace juice enhances arginine availability and ameliorates the metabolic syndrome in Zucker diabetic fatty rats. **The Journal of nutrition**, v. 137, n. 12, p. 2680–2685, 2007. d.

WU, G.; KNABE, D.A.; KIM, S. W. Arginine nutrition in neonatal pigs. **Journal of Nutrition**, v. 134, n. 10, p. 2783–2790, 2004.

WU, G.; MEININGER, C. J. Arginine nutrition and cardiovascular function. **The Journal of nutrition**, v. 130, n. 11, p. 2626–2629, 2000.

WU, G.; MEININGER, C. J.; KNABE, D. A.; BAZER, F. W.; RHOADS, J. M. Arginine nutrition in development, health and disease. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 3, n. 1, p. 59–66, 2000.

WU, G; MORRIS, S M. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. **The Biochemical journal**, v. 336, n.1, p. 1–17, 1998.

WU, X.; YIN, Y. L.; LIU, Y. Q.; LIU, X. D.; LIU, Z. Q.; LI, T. J.; HUANG, R. L.; RUAN, Z.; DENG, Z. Y. Effect of dietary arginine and N-carbamoylglutamate supplementation on reproduction and gene expression of eNOS, VEGFA and PIGF1 in placenta in late pregnancy of sows. **Animal Reproduction Science**, v. 132, n. 3–4, p. 187–192, 2012. a.

WU, X.; ZHANG, Y.; LIU, Z.; LI, T. J.; YIN, Y. L. Effects of oral supplementation with glutamate or combination of glutamate and N-carbamylglutamate on intestinal mucosa morphology and epithelium cell proliferation in weanling piglets. **Journal of Animal Science**, v. 90, n. 4, p. 337–339, 2012. b.

WU, X.; RUAN, Z.; GAO, Y.; YIN, Y.; ZHOU, X.; WANG, L.; GENG, M.; HOU, Y.; WU, G. Dietary supplementation with L-arginine or N-carbamylglutamate enhances intestinal growth and heat shock protein-70 expression in weanling pigs fed a corn-and soybean meal-based diet. **Amino Acids**, v. 39, n. 3, p. 831–839, 2010. b.

WU, Z.; HOU, Y.; HU, S.; BAZER, F. W.; MEININGER, C. J.; MCNEAL, C. J.; WU, G. Catabolism and safety of supplemental L-arginine in animals. **Amino acids**, v. 48, n. 7, p. 1541–1552, 2016.

XIAO, L. Arginine, N-carbamylglutamate, and glutamine exert protective effects against oxidative stress in rat intestine. **Animal nutrition**, v. 2, n. 3, p. 242–248, 2016

YANG, H. S.; FU, D. Z.; KONG, X. F.; WANG, W. C.; YANG, X. J.; NYACHOTI, C. M.; YIN, Y. L. Dietary supplementation with N-carbamylglutamate increases the expression of intestinal amino acid transporters in weaned Huanjiang mini-pig piglets. **Journal of Animal Science**, v. 91, n. 6, p. 2740–2748, 2013.

YAO, K. Dietary arginine supplementation increases mTOR signaling activity in skeletal muscle of neonatal pigs. **Journal of Nutrition**, v. 138, n. 5, p. 867–872, 2008.

ZENG, X.; HUANG, Z.; MAO, X.; WANG, J.; WU, G.; QIAO, S. N-carbamylglutamate enhances pregnancy outcome in rats through activation of the PI3K/PKB/mTOR signaling pathway. **PloS one**, v. 7, n. 7, 2012.

ZENG, X.; HUANG, Z.; ZHANG, F.; MAO, X.; ZHANG, S.; QIAO, S. Oral administration of N-carbamylglutamate might improve growth performance and intestinal function of suckling piglets. **Livestock Science**, v. 181, p. 242–248, 2015.

ZHAN, Z.; OU, D.; PIAO, X.; KIM, S. W.; LIU, Y.; WANG, J. Dietary arginine supplementation affects microvascular development in the small intestine of early-weaned pigs. **Journal of Nutrition**, v. 138, n. 7, p. 1304–1309, 2008.

ZHANG, B. et al. Effect of dietary N-carbamylglutamate levels on reproductive performance of gilts. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 49, n. 5, p. 740–745, 2014.

ZHANG, F.; ZENG, X.; YANG, F.; HUANG, Z.; LIU, H.; MA, X.; QIAO, S. Dietary N-Carbamylglutamate Supplementation Boosts Intestinal Mucosal Immunity in Escherichia coli Challenged Piglets. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, 2013.

ZHANG, H.; PENG, A.; GUO, S.; WANG, M.; LOOR, J.J.; WANG, H. Dietary N-carbamylglutamate and L-arginine supplementation improves intestinal energy status in intrauterine-growth-retarded suckling lambs. **Food & Function**, v. 10, n. 4, p. 1903–1914, 2019. a.

ZHANG, H.; SUN, Li.; WANG, Z.; DENG, M.; NIE, H.; ZHANG, G.; TIEWEI, M.; WANG, F. N-carbamylglutamate and L-arginine improved maternal and placental development in underfed ewes. **Reproduction**, v. 151, n. 6, p. 623–635, 2016.

ZHANG, S.; HENG, J.; SONG, H.; ZHANG, Y.; LIN, X.; TIAN, M.; CHEN, F.; GUAN, W. Role of Maternal Dietary Protein and Amino Acids on Fetal Programming, Early Neonatal Development, and Lactation in Swine. **Animals**, v. 9, n. 1, 2019. b

ZHU, Cui; GUO, Chang yi; GAO, Kai guo; WANG, Li; CHEN, Zhuang; MA, Xian yong; JIANG, Zong yong. Dietary arginine supplementation in multiparous sows during lactation improves the weight gain of suckling piglets. **Journal of Integrative Agriculture**, v. 16, n. 3, p. 648–655, 2017.

ZHU, C.; LI, X.; BAZER, F. W.; JOHNSON, G. A.; BURGHARDT, R. C.; JIANG, Z.; WU, G. Dietary L-arginine supplementation during days 14-25 of gestation enhances aquaporin expression in the placenta and endometria of gestating gilts. **Amino acids**, v. 53, n. 8, p. 1287–1295, 2021.

ZHU, M. J. AMP-activated protein kinase signalling pathways are down regulated and skeletal muscle development impaired in fetuses of obese, over-nourished sheep. **Journal of Physiology**, v. 586, n. 10, p. 2651–2664, 2008.

CAPÍTULO 2

4. ARTIGO – SUPLEMENTAÇÃO DE PRECURSORES DA ARGININA PARA MATRIZES SUÍNAS NO TERÇO INICIAL DE GESTAÇÃO

Nadia de Almeida Ciriaco Gomes¹

¹Departamento de Nutrição e Produção Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, Pirassununga, SP

RESUMO

A hiperprolificidade das matrizes suínas ocasionou maior variabilidade de peso entre os leitões, isso se deve ao fato de que elas possuem um aporte de nutrientes inadequado devido a esse grande número de animais produzidos, resultando assim, em uma deficiência uteroplacentária. Logo, é necessário o uso de tecnologias para minimizar os desafios que este aspecto causa na gestação. A nutrição da matriz com o uso de aminoácidos funcionais como a arginina que participa no processo de crescimento e desenvolvimento fetal, assim como no metabolismo da glândula mamária deve ser explorado. No entanto, a arginina possui meia-vida biológica curta e um alto valor de mercado o que justifica o uso de outras alternativas, como os seus precursores. Portanto, objetivou-se neste estudo avaliar o uso de L-arginina e seus precursores, N-carbamoil glutamato e L-citrulina, em matrizes hiperprolíficas durante a fase de gestação sobre o metabolismo proteico, desempenho reprodutivo e desempenho da leitegada até o desmame. A suplementação ocorreu no terço inicial de gestação, compreendendo do dia 4 ao 34 de gestação, com os tratamentos: CONT (ração de gestação da granja), ARG (ração controle suplementada com 1% de L-arginina), NCG (ração controle suplementada com 0,05% de N-carbamoil glutamato) e CIT (ração controle suplementada com 0,25% de L-citrulina). As variáveis analisadas nas matrizes foram peso, escore de condição corporal através do caliper e ultrassonografias de carcaça (espessura de toucinho e profundidade de lombo) na gestação e lactação. Ao parto, foram analisadas as quantidades de nascidos totais, nascidos vivos, natimortos e mumificados; duração de parto, peso ao nascimento e peso de placenta. Na lactação, analisou-se o peso dos leitões nos dias 1, 7, 14 e 21. Não foram encontrados efeitos significativos sobre a quantidade de nascidos totais, nascidos vivos, natimortos, mumificados, peso ao nascimento, coeficiente de variação sobre o peso e eficiência placentária ($P > 0,05$). Na fase de lactação também não foram demonstrados efeitos sobre o desempenho dos leitões

($P>0,05$). No entanto, foram demonstrados efeitos sobre a concentração da ureia ($P=0,029$), tendo o grupo NCG menores concentrações frente ao grupo ARG; a concentração do fósforo ($P=0,005$), com NCG e ARG apresentando menores concentrações comparado com CIT; assim como na concentração do hormônio do crescimento (GH) ($P=0,005$), sendo NCG superior em concentração ao CONT. A suplementação de NCG foi eficiente em modificar as respostas metabólicas das fêmeas, em especial, na redução de ureia sérica e aumento na concentração do hormônio do crescimento. Tais achados auxiliam para uma maior compreensão do mecanismo de ação deste aminoácido no período inicial de gestação.

Palavras-chave: L-citrulina, N-carbamoil glutamato, Nutrição aminoacídica, porcas, prenhez.

4.1 INTRODUÇÃO

Índices de produtividade como o número de leitões nascidos vivos e desmamados por porca por ano vem alcançando patamares notáveis. Dado isso, os programas de nutrição e de genética estão focando cada vez mais em estratégias que deem suporte e maximizem as matrizes, para que estas atinjam estes acréscimos na produção anual (WOLF; ŽÁKOVÁ; GROENEVELD, 2008). Contudo, este aumento na quantidade de leitões resulta em maior heterogeneidade dentro das leitegadas devido a superlotação uterina, trazendo variações significativas de peso ao nascimento. Esta característica é resultado da falta de espaço físico uterino, e conseqüentemente de oxigênio e nutrição, que não estendem-se para todos os embriões (FIX *et al.*, 2010; FORD; VONNAHME; WILSON, 2002). Estudos evidenciaram que aos 35 dias de gestação esta superlotação acarreta em maior mortalidade fetal, menor peso placentário e menor peso fetal dos embriões que permaneceram até aos 112 dias de gestação, isto significa que este fenômeno causa interferência no crescimento placentário, o que posteriormente limita o desenvolvimento fetal (PÈRE; DOURMAD; ETIENNE, 1997).

A nutrição no período gestacional influencia a saúde o desenvolvimento da leitegada mediante a vida epigenética, modificando a expressão de mRNA para genes incluídos em respostas fisiológicas morfológicas, organogênicas e adaptativas, fenômeno denominado como programação fetal através da nutrição (BAGBY, 2007). Este evento é capaz de induzir respostas compensatórias no feto, e de acordo com a plasticidade do período gestacional, estas persistem e definem um fenótipo alterado no nascimento (MARTYN; BARKER, 1994). O primeiro mês de gestação da matriz suína é definido por muitas mudanças e processos fisiológicos, como a entrada dos embriões no útero, início da secreção de hormônios gestacionais e implantação. Para que estes eventos sejam bem sucedidos é necessário um aporte nutricional adequado, desta

forma, nutrientes específicos tornam-se essenciais para a manutenção e sobrevivência dos embriões. Dentre eles, encontra-se a arginina, um aminoácido condicionalmente essencial na gestação com ação na vascularização placentária, que possibilita um maior aporte uterino para suportar grandes leitegadas em desenvolvimento (LANGENDIJK, 2021).

O metabolismo da arginina gera produtos essenciais para o organismo, como o óxido nítrico e as poliaminas, que desempenham funções importantes no crescimento e desenvolvimento da placenta e dos conceptos suínos, por meio da vascularização e regulação do fluxo sanguíneo, proliferação, migração e diferenciação celular; além de atuar na formação de tecidos e outros processos (COSTA *et al.*, 2019c). Com a implementação de aminoácidos funcionais torna-se possível beneficiar o tamanho das leitegadas e a sua uniformidade, e levando isto em consideração, leitegadas maiores ao nascimento estão relacionadas com maior número de leitões desmamados por fêmeas por ano (DA SILVA *et al.*, 2016; GEISERT; SCHMITT, 2002), menores taxas de mortalidade pré-desmame (MILLIGAN; FRASER; KRAMER, 2002; QUESNEL; FARMER; DEVILLERS, 2012), e melhor desempenho pós-desmame (WIEN TJES, 2013). Apesar dos benefícios, há alguns pontos críticos que comprometem a implementação deste aminoácido a nível comercial, como sua curta meia-vida biológica (WU *et al.*, 2007a, 2009), a competição pelo mesmo sistema de transporte da lisina (WU; KNABE; KIM, 2004) e pelo seu alto custo de aquisição (ZHANG *et al.*, 2014).

Em vista todos os fatores supracitados, o uso de precursores de arginina como o N-carbamoil glutamato (NCG) e L-citrulina (CIT), pode ser uma alternativa possível para obter os benefícios gerados pela arginina. A molécula NCG ativa a carbamoilfosfato sintetase, uma enzima crucial no processo de síntese de arginina nos enterócitos (WU; KNABE; KIM, 2004; ZHANG *et al.*, 2014), assim como também não afeta a absorção intestinal de aminoácidos (WU; KNABE; KIM, 2004). A molécula CIT é um dos precursores endógenos de arginina mediante a sua conversão pela argininosuccinato sintase e liase, e também fornece substrato para várias moléculas metabólicas, englobando as poliaminas e óxido nítrico sintase (NOS) para formação do óxido nítrico (TAIN; LEE; HUANG, 2014). Além disto, é mais eficaz em aumentar as concentrações de óxido nítrico do que a arginina, dado o seu menor catabolismo hepático e maior biodisponibilidade (CURIS *et al.*, 2005; LIU *et al.*, 2012a).

Portanto, objetivou-se neste estudo avaliar o uso de arginina e seus precursores, N-carbamoil glutamato e L-citrulina, na dieta de fêmeas gestantes hiperprolíficas durante o terço inicial do período gestacional, a fim de beneficiar no número de leitões nascidos vivos, peso ao nascimento e uniformidade de leitegada.

4.2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo sob o protocolo n° 8354010419.

4.2.1 Animais e instalações

O experimento foi conduzido entre fevereiro e junho de 2022 na Granja Paraíso, granja multiplicadora do Grupo Agrocere[®] com 2.400 matrizes em Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil.

Foram utilizadas 132 matrizes comerciais suínas (linhagem Camborough[®]), sendo 108 multíparas com ordem de parto entre dois e nove e 24 marrãs. As fêmeas foram transferidas do setor de gestação individual (G4), instalação destinada ao período de intervalo-desmame-cio (IDC) e período de inseminação artificial (IA), com média de quatro dias de gestação e, foram alojadas posteriormente no setor de gestação coletiva (G5) para seguir até o 110° dia de gestação, compreendo todo período experimental. Os animais foram alojados em grupos de 33 animais em baias coletivas com dimensão de 12,60 m x 5,18 m, totalizando 65,27 m², ou seja 1,98 m² por fêmea. Cada baia correspondia um tratamento, logo, foram utilizadas quatro baias coletivas. Estas possuíam sistema de alimentação automatizada, denominada de estação de alimentação (Gestal 3G[®], JYGA Technologies, Inc), além de bebedouros do tipo chupeta. O galpão possuía sistema automático de controle de temperatura, sistema de pressão negativa, iluminação e canaletas para escoamento dos dejetos. Os animais foram submetidos ao mesmo manejo sanitário durante toda a gestação.

4.2.2 Delineamento experimental

As matrizes foram distribuídas em um delineamento em blocos casualizados com quatro tratamentos e 33 repetições, sendo utilizado como fator blocante o peso inicial e ordem de parto (OP). Neste estudo utilizou-se ordem de parto um (nulíparas) e ordem de parto maiores que dois (multíparas). Cada tratamento possuía seis marrãs (18,18%) e 27 porcas (81,81%). A unidade experimental para a fase de gestação foi a matriz e na lactação sua respectiva leitegada. O período experimental compreendeu do 4° dia de gestação até o desmame com 21 dias de lactação. Os tratamentos foram: CONT: ração de gestação da granja durante o dia quatro de gestação até o 34; ARG: ração de gestação suplementada com 1,0% de L-Arginina durante o dia quatro de gestação até o dia 34; NCG: ração de gestação suplementada com 0,05% de N-

Núcleo Reprodução 3%	-----	-----	-----	-----	-----	3,00
Energilac	-----	-----	-----	-----	-----	5,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Valores Calculados						
Energia metabolizável, kcal/kg	3027	3031	3027	3020	3027	3342
Proteína Bruta, (%)	12,32	14,28	12,33	12,32	12,32	18,87
Extrato Etéreo, (%)	3,01	3,00	3,01	3,01	3,01	3,74
Matéria Seca, (%)	87,82	87,95	87,79	87,62	87,82	88,85
Fibra Bruta, (%)	3,01	3,00	3,01	3,01	3,01	2,45
Fibra em Detergente Ácido, (%)	4,32	4,31	4,33	4,33	4,32	4,86
Fibra em Detergente Neutro, (%)	14,41	14,30	14,38	14,36	14,41	11,72
Celulose, (%)	1,36	1,38	1,40	1,39	1,36	2,98
Matéria Mineral, (%)	6,14	6,13	6,14	6,14	6,14	5,54
Ca Total, (%)	0,76	0,76	0,76	0,76	0,76	0,88
P Total, (%)	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,50
P Digestível, (%)	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,40
Fitase, FTU/g	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Lisina Digestível, (%)	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	1,12
Metionina Digestível, (%)	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,50
Met+Cis Digestível, (%)	0,42	0,42	0,42	0,42	0,42	0,75
Treonina Digestível, (%)	0,48	0,48	0,48	0,48	0,48	0,82
Triptofano Digestível, (%)	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,21
Arginina Digestível, (%)	0,68	1,66	0,68	0,68	0,68	1,13
Valina Digestível, (%)	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51	0,92
Isoleucina Digestível, (%)	0,43	0,42	0,43	0,43	0,43	0,71
Sódio, (%)	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,25
Carbamoil glutamato, (%)	-----	-----	0,05	-----	-----	-----
Citrulina	-----	-----	-----	0,25	-----	-----
Análise Bromatológica						
Matéria seca, MS, (%)	89,02	89,22	88,77	88,63	88,59	-----
Matéria mineral, MM, (%)	6,53	8,24	6,58	6,26	6,35	-----
Extrato etéreo, EE, (%)	2,88	2,09	2,78	3,07	3,27	-----
Proteína bruta, PB, (%)	15,09	17,42	14,04	15,37	13,90	-----
Cálcio, Ca, (%)	0,65	0,93	0,80	0,65	0,54	-----
Fósforo, P, (%)	0,50	0,59	0,58	0,51	0,43	-----

^aSuplementação no terço inicial de gestação; ^bRação gestação padrão no terço médio e final de gestação; ¹Núcleo Gestação 5%, Agroceres Multimix[®]: Cr (4,00 mg), Fe (2000,00 mg), Zn (2400,00 mg), Cu (2021,00 mg), I (30,54 mg), Se (15,24 mg), vit. A (260,00 U.I), vit. D3 (87,75 U.I), vit. E (1300,00 U.I), vit. K (85,80 mg), vit. B1 (57,20 mg), vit. B2 (104,00), vit. B6 (57,20 mg), vit. B12 (650,00 mcg), vit. B3 (910,00 mg), vit. B5 (520,00 mg), vit. B9 (39,00 mg), vit. B7 (11,70 mg), colina (15,60 g), antioxidante (146,14 mg); ²Concentrado com adição de L-arginina 2%, Agroceres Multimix[®]: Cr (0,20 mg), Fe (100,00 mg), Zn (120,00 mg), Cu (101,05 mg), I (1,53 mg), Se (0,76 mg), vit. A (13,00 U.I), vit. D3 (4,39 U.I), vit. E (65,00 U.I), vit. K (4,29 mg), vit. B1 (2,86 mg), vit. B2 (5,20), vit. B6 (2,86 mg), vit. B12 (32,50 mcg), vit. B3 (45,50 mg), vit. B5 (26,00 mg), vit. B9 (1,95 mg), vit. B7 (0,59 mg), colina (0,78 g), antioxidante (7,31 mg); ³Concentrado com adição de N-carbamoil glutamato 2%, Agroceres Multimix[®]: Cr (0,20 mg), Fe (100,00 mg), Zn (120,00 mg), Cu (101,05 mg), I (1,53 mg), Se (0,76 mg), vit. A (13,00 U.I), vit. D3 (4,39 U.I), vit. E (65,00 U.I), vit. K (4,29 mg), vit. B1 (2,86 mg), vit. B2 (5,20), vit. B6 (2,86 mg), vit. B12 (32,50 mcg), vit. B3 (45,50 mg), vit. B5 (26,00 mg), vit. B9 (1,95 mg), vit. B7 (0,59 mg), colina (0,78 g), antioxidante (7,31 mg); ⁴Concentrado com adição de L-citrulina 2%, Agroceres Multimix[®]: Cr (0,20 mg), Fe (100,00 mg), Zn (120,00 mg), Cu (101,05 mg), I (1,53 mg), Se (0,76 mg), vit. A (13,00 U.I), vit. D3 (4,39 U.I), vit. E (65,00 U.I), vit. K (4,29 mg), vit. B1 (2,86 mg), vit. B2 (5,20), vit. B6 (2,86 mg), vit. B12 (32,50 mcg), vit. B3 (45,50 mg), vit. B5 (26,00 mg), vit. B9 (1,95 mg), vit. B7 (0,59 mg), colina (0,78 g), antioxidante (7,31 mg).

4.2.4 Manejo reprodutivo

Aos 18 dias de gestação foi iniciado o protocolo de detecção de cio. O rufião foi manejado para o interior das baias coletivas para estímulo das fêmeas através do reflexo de tolerância ao macho (RTM), este protocolo de detecção ocorreu por setes dias consecutivos. As matrizes que retornaram ao cio foram excluídas do estudo e remanejadas para o lote comercial da granja.

4.2.5 Variáveis avaliadas

4.2.5.1 Desempenho

4.2.5.1.1 Matrizes em gestação

Inicialmente, no dia zero do experimento realizou-se a primeira pesagem (peso inicial) dos animais, acompanhado do escore de condição corporal através do *caliper* (CAL) e a ultrassonografia de carcaça, aferindo espessura de toucinho (ET) e profundidade de lombo (PL). A pesagem foi realizada em uma balança eletrônica e as medidas de ET e PL foram realizadas com um ultrassom modelo KAIXIN KX2000G[®] (VET Chison, China). O escore de condição corporal foi mensurado com um CAL, na altura da última costela entre os ossos da coluna vertebral e, mediante o posicionamento correto do aparelho foi realizada a leitura na escala determinada entre animal magro, ideal e gordo. Para as aferições de ET e PL procedeu-se dispondo o transdutor linear cinco centímetros lateralmente à linha dorsal na altura da décima costela (ponto P2). Após a coleta destes dados, as fêmeas foram divididas entre os tratamentos e alojadas nas suas respectivas baias. Cada baia coletiva foi destinada a um tratamento, logo, trabalhou-se com quatro baias distintas. Posteriormente, com 30 dias de experimento foi realizada a segunda pesagem das fêmeas com avaliação do PV, ET, PL e CAL. As últimas

avaliações no período gestacional de peso, ultrassonografia de carcaça e escore corporal foram realizadas na transferência das fêmeas da gestação para a maternidade aos 110 dias de gestação.

4.2.5.1.2 Parto e lactação

Na fase de maternidade, as matrizes foram alojadas de forma aleatória nas gaiolas de parto em um barracão de maternidade da granja. Ao parto, foram coletados dados sobre início e final de parto, quantidade e peso individual de nascidos totais, nascidos vivos, natimortos, mumificados, e peso de placenta. Na granja onde foi executado o projeto os leitões permaneceram com suas respectivas mães até o momento do registro, de tal forma que, todos os animais nascidos até a meia noite eram registrados no sistema da granja no próximo dia, ou seja, no primeiro dia de vida; e os animais nascidos após a meia noite tinham seu registro no próximo dia, ou seja, no segundo dia de vida. Após este manejo, os animais foram uniformizados entre os tratamentos correspondentes ao grupo que sua progenitora era inserida. Este manejo objetivou equalizar as leitegadas em quantidades e peso para que nenhuma matriz ficasse sobrecarregada e excedesse sua capacidade de leitões. Ao final do período de lactação todas as fêmeas foram pesadas e avaliadas quanto as variáveis de ET, PL e CAL.

4.2.5.1.3 Leitões

Os animais foram pesados coletivamente com a sua respectiva leitegada ao nascimento, pós equalização, aos sete, 14 e 21 dias. Estas pesagens foram realizadas para avaliar o desempenho dos leitões de cada tratamento durante todo o período de lactação. Vale pontuar que todos os animais foram desmamados com dias fixos, 21 dias de lactação completos. Os leitões não receberam ração e/ou suplementação, todos foram alimentados somente com leite materno.

4.2.5.2 Análise bromatológica

Foram coletadas amostras de ração de todos os tratamentos para análise de matéria seca (MS), matéria mineral (MM), proteína bruta (PB), teores de cálcio (Ca), fósforo (P) e extrato etéreo (EE). Todas as amostras foram processadas no Laboratório Multiusuário de Nutrição Animal e Bromatologia (LMNAB/VNP) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, com sede no *Campus* Fernando Costa, Pirassununga, SP.

Inicialmente, os pellets foram triturados por um moinho analítico (Ika A11 Basic Mill®), resultando em um material farelado adequado para processamento das análises. Todas as análises foram fundamentadas nas metodologias descritas pela Association of Official Analytical Chemists (AOAC, 1995) e pela Análise de Alimentos, Métodos Químicos e

Biológicos (SILVA, 1981). Para a quantificação de MS foram pesadas em uma balança analítica amostras de dois gramas de cada amostragem de ração e, prontamente, estas foram dispostas em uma estufa de 103 a 105°C (Fanem 315[®], São Paulo, Brasil) durante quatro horas. Após o período mencionado, as amostras passaram 60 minutos em um dessecador para maior precisão da análise. Ao final, elas foram pesadas novamente e, por diferença de peso, encontrou-se o valor de MS. Foram reutilizadas as mesmas amostras de MS para a mensuração de MM, sendo estas colocadas em um forno tipo mufla a 500° C (Marconi MA385/3[®], Piracicaba, Brasil) durante quatro horas para incineração. Em seguida, esperou-se abaixar a temperatura do forno a 120°C para retirada das amostras, e assim como a análise anterior, as amostras incineradas foram para o dessecador por 60 minutos. Posteriormente, elas foram novamente pesadas e subtraídas do peso inicial pré-incineração, obtendo-se o valor da MM. Na análise de PB, foram pesados 100 miligramas de amostra, que posteriormente foram submetidas a um processo de digestão com 1g de uma mistura de sulfato de sódio e sulfato de cobre (9:1), juntamente com 3mL de ácido sulfúrico concentrado. Em seguida, após a digestão, foram adicionados 35mL de água destilada. Em um segundo recipiente, foram adicionados 10mL de ácido bórico a 5%, juntamente com três a quatro gotas de indicador misto (vermelho de metila 0,2% e azul de metileno 2%). Este recipiente foi introduzido no aparelho destilador de MICRO-KJEDAHN[®] e adicionado 15mL de solução de hidróxido de sódio 50%, neste procedimento de destilação foram coletados 100mL da solução final. Após isso, procedeu-se com a titulação do destilado com ácido clorídrico a 0,02N e fator de correção 0,9622. Para a quantificação de PB, utilizou-se a constante de 6,25, visto que, as moléculas de proteínas contem em média 16% de nitrogênio. A mensuração da porcentagem de EE foi realizada através do extrator Ankon[®], com amostras de 1,5 a 2,0g. Inicialmente estas amostras foram pesadas e levadas para a estufa 103 a 105°C por três horas, logo após, foram dispostas por 60 minutos no dessecador. Em seguida, foram pesadas novamente e colocadas no extrator com Éter de Petróleo. Depois do processamento, elas foram novamente para o dessecador, e por fim, pesadas mais uma vez. A quantificação se deu através da diferença dos pesos. Para a mensuração de Ca e P foram feitas soluções minerais através dos resíduos da MM juntamente com 20 mL de ácido clorídrico, e estas soluções foram submetidas a técnica de Espectrometria de emissão óptica com plasmas indutivamente acoplado (ICP EOS). A análise de Ca foi realizada com uma curva de 393.366nm e de P com 177.499nm.

4.2.5.3 Análises sanguíneas

No 30º dia de experimento foram coletadas amostras sanguíneas de 12 animais por tratamento, sendo três amostras de marrãs e nove amostras de porcas. Optou-se por coletar amostras de fêmeas com OP entre 1 e 4, visto que a média geral de OP foi 3. As fêmeas selecionadas foram aquelas que apresentaram o peso mais próximo da média da sua OP.

Na coleta, as fêmeas foram transferidas para gaiolas individuais e imobilizadas com o auxílio de um cachimbo de contenção. O sangue foi coletado através da punção da veia jugular na quantidade de 10 mL. Após, as amostras foram centrifugadas por 15 minutos a $1500 \times g$ para obtenção dos soros sanguíneos, dispostos posteriormente em microtubos de 2 mL e armazenados a -20°C . Para as variáveis de parâmetros sanguíneos foram analisadas: glicose, fósforo, triglicerídeos, ureia, creatinina; ácidos graxos não esterificados; insulina, IGF-1 e hormônio do crescimento (GH).

4.2.5.3.1 Variáveis Bioquímicas

As amostras foram analisadas no Laboratório Multiusuário de Nutrição Animal e Bromatologia (LMNAB/VNP) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, com sede no Campus Fernando Costa, Pirassununga, SP.

As variáveis bioquímicas (glicose, fósforo, triglicerídeos, ureia e creatinina) foram processadas em um analisador bioquímico automático (SX-260 Sinnova Healthcare®). Este equipamento possibilita a dosagem de enzimas, proteínas e substratos dos fluídos corporais através do método de colorimetria. A dosagem de glicose foi realizada através do Teste Enzimático Colorimétrico, em que a glicose é oxidada enzimaticamente pela Glicose Oxidase. O Peróxido de Hidrogênio, em presença da Peroxidase, reage com a 4-Aminoantipirina e o Fenol, gerando um cromógeno vermelho cereja, em que a intensidade de cor é proporcional à concentração de glicose na amostra. O fósforo foi mensurado através do Teste UV de Ponto Final, que demonstra a concentração do mesmo mediante a intensidade de cor, que foi desenvolvida por meio da reação do Fósforo inorgânico com o Molibdato em meio ácido, formando o Fosfomolibdato. A concentração de triglicerídeos foi calculada através do Teste Enzimático Colorimétrico, em que o Peróxido de Hidrogênio, a 4 Aminoantipirina e p-Clorofenol, na presença de Peroxidase, formam um composto de coloração cereja, e sua intensidade relaciona-se a concentração de triglicerídeos. A ureia foi mensurada pelo Teste Cinético, sendo hidrolisada em NH_3 e CO_2 pela Urease e, a oxidação de NADH a NAD^+ medida pela diminuição de absorvância é correspondente à concentração de ureia na amostra. A mensuração de creatinina deu-se pelo Teste Cinético Colorimétrico, em que a creatinina reage

com o Picrato Alcalino no meio tamponado, formando um cromógeno cuja absorbância é equivalente à concentração de creatinina.

Todas as amostras sanguíneas foram submetidas aos kits bioquímicos da Quibasa-Bioclin® (Quibasa – Química Básica Ltda, MG, Brasil), sendo: (1) glicose: Glicose Bioclin K117-2, (2) fósforo: Fósforo UV Bioclin BIO200, (3) triglicérides: Triglicérides Bioclin K117-2, (4) ureia: Ureia UV Bioclin K056-1 e (5) creatinina: Creatinina Automação Bioclin K222-1.

4.2.5.3.2 Variáveis hormonais

As amostras foram analisadas no Laboratório de Fisiologia Animal (Lafa/ZAB) da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo, com sede no *Campus* Fernando Costa, Pirassununga, SP.

Os perfis hormonais foram mensurados por um leitor de ELISA através de espectrofotometria (Multiscan MS Labsystem®). A dosagem de insulina foi quantificada através do *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit for Insulin* (INS, Cloud-Clone Corp.®, USA) um teste espécie-específico que utiliza a técnica de imunoensaio enzimático por inibição competitiva, em que há uma reação entre a insulina marcada com biotina e a insulina não marcada (padrões e/ou amostras) com o anticorpo pré-revestido específico para insulina. Posterior a incubação, o conjugado não ligado foi removido da placa por lavagem, e em seguida adicionou-se Avidina conjugada com Peroxidase de Rábano em cada poço da placa. A quantidade do conjugado de Peroxidase de Rábano é inversamente proporcional à quantidade de insulina na amostra, sendo identificada através da intensidade de cor resultante. A quantificação do Hormônio do Crescimento (GH) e de IGF-1 também foram realizadas através de testes espécie-específico, *Porcine GH (Growth Hormone) Elisa Kit* (FineTest, Fine Bio Tech®, Wuhan, China) e *Porcine IGF-1 (Insulin Like Growth Factor 1) Elisa Kit* (FineTest, Fine Bio Tech®, Wuhan, China), respectivamente. Ambos foram fundamentados na tecnologia de ensaio de imunoabsorção enzimática com o método sanduíche, diferenciando as faixas de leitura. Nesta técnica o anticorpo de captura foi pré-revestido na placa e o anticorpo conjugado com biotina foi utilizado como anticorpo de detecção. Após a incubação, os conjugados não ligados foram retirados através da lavagem, e posteriormente, foi adicionado o anticorpo de detecção biotinilado para se ligar ao antígeno conjugado no anticorpo revestido. Depois, incluiu-se a Estreptavidina – HRP e, seguidamente, os substratos TMB (Tetrametilbenzidina), que são catalisados por HRP e formaram um produto com coloração azul, que logo em seguida transformaram-se em uma coloração amarela mediante a ação da solução de parada ácida. A

mensuração de Ácidos Graxos não Esterificados (NEFA) foi feita através do kit NEFA (Non-Esterified Fatty Acids) Assay (Randox Laboratories Ltd.®, Crumlin, County Antrim, Northern Ireland), baseado no método colorimétrico.

4.2.5.4 Análise econômica

Ao término do experimento foi realizada análise econômica com o objetivo de aferir a viabilidade da utilização dos diferentes aditivos na dieta de matrizes gestantes no terço inicial de gestação. As variáveis analisadas foram custos com ração (CR), outros custos de produção (OC), custo total (CT), custo por quilograma de leitão nascido vivo (CT/kg), receita líquida por leitão nascido (RL), margem bruta da atividade (MB), margem bruta por quilograma (MB/kg), lucro econômico (LE), lucro econômico por quilograma (LE/kg), relação custo/benefício para cada aditivo (RCB), bem como o retorno sobre o investimento (ROI). Como referência de dados foi utilizado o Índice de Custo de Produção do Suíno Paulista (ICPS - Alves et al., 2022), relativo ao mês de fevereiro de 2022.

Os custos foram calculados levando em consideração custos de produção da agroindústria em uma Unidade Produtora de Leitões (UPL). Os “outros custos” de produção foram representados por dispêndios com: manejos reprodutivos; vacinas, medicamentos e protocolos sanitários; bens de consumo; mão de obra; manutenção e depreciação de ativos físicos, biológicos e equipamentos; energia e combustíveis; telefonia e internet; transportes e seguros; taxas e impostos; e custos de remuneração sobre os fatores de produção. Para a composição da receita da atividade, foi considerado o valor de venda do animal estipulado na bolsa de suínos da Associação Paulista dos Criadores de Suínos (APCS), para o mês de fevereiro de 2022.

4.2.5.5 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software estatístico SAS versão 9.4 (Statistical Analysis System, SAS/STAT, SAS Institute Inc., Cary, NC). Os dados foram testados quanto à normalidade pelo Teste de Shapiro-Wilk e transformados quando não seguiam uma distribuição normal através do procedimento RANK do SAS (SAS Inst. Inc., Cary, NC). O efeito dos tratamentos foi analisado por ANOVA (Analysis of Variance) utilizando o procedimento MIXED do SAS (SAS Inst. Inc., Cary, NC). Aplicou-se um modelo linear misto, com os tratamentos como efeito fixo e, ordem de parto (OP) como efeito aleatório, sendo:

$$Y = \mu + T_i + OP_j + E_{ij}$$

Onde: Y é uma observação na unidade, μ é a média geral, T_i é o efeito do tratamento, OP_j é o efeito do bloco e E_{ij} é o erro.

Para comparação das médias foi utilizado o Teste de Tukey para os dados que seguiram distribuição normal e o Teste de Dunn para os dados não-paramétricos. O nível de significância considerado foi de 5%.

4.3 RESULTADOS

4.3.1 Desempenho das matrizes

Na primeira fase (0-30 dias) as fêmeas dos tratamentos ARG e NCG diferiram em relação ao ganho de peso (GPD), sendo que o grupo NCG foi superior em 55,8% quando comparado ao grupo ARG ($P=0,005$) (tabela 5). Os tratamentos CONT e CIT não diferiram.

Tabela 5. Valores médios de peso corporal de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no terço inicial de gestação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
N	33	33	33	33			
PV início, kg	213,97	219,79	213,17	217,60	18,43	12,135	0,432
PV 30 dias, kg	227,97	229,45	229,36	231,27	15,74	10,975	0,895
GPD, 0-30 dias, kg	0,42 ^{AB}	0,34 ^B	0,53 ^A	0,48 ^{AB}	52,67	0,065	0,005
PV 110 dias, kg	271,90	269,46	272,54	277,64	11,78	9,680	0,278
GPD, 30-110 dias, kg	0,55	0,53	0,57	0,62	25,95	0,032	0,058
GPD, 0-110 dias, kg	0,50 ^{AB}	0,48 ^B	0,56 ^{AB}	0,58 ^A	29,22	0,037	0,013
Consumo médio, kg	2,27	2,24	2,26	2,25	2,32	0,010	0,161
PV, desmame, kg	249,01	251,95	252,01	253,10	14,99	11,593	0,866
DIF PV, 110-desm	9,66	-6,67	-7,51	-9,60	-68,45	1,529	0,122

CONT: Ração gestação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil Glutamato na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média; Médias seguidas por letras maiúsculas diferem pelo teste de Tukey com $P < 0,05$; PV: Peso vivo; GPD: Ganho de peso diário; DIF: Diferença; DESM: Desmame.

Para as demais variáveis como PV, ET, PL, CAL, nesta primeira fase não foram observados efeitos significativos dos tratamentos ($P > 0,05$) (tabelas 6,7 e 8).

Tabela 6. Valores médios de espessura de toucinho de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no terço inicial de gestação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			

N	33	33	33	33			
ET 0, mm	13,58	13,86	13,17	13,92	21,43	0,582	0,704
ET 30 dias, mm	13,93	13,85	13,40	13,71	21,75	0,565	0,904
DIF ET, 0-30 dias, %	2,50	0,90	0,87	0,83	521,48	3,101	0,911
ET 110 dias, mm	14,93	14,09	14,70	14,51	21,41	0,594	0,768
DIF ET, 30-110 dias, %	9,34	5,95	9,86	6,82	221,86	3,394	0,470
DIF ET, 0-110 dias, %	9,84	5,88	10,24	8,37	262,92	4,290	0,821
ET, desmame, mm	13,21	13,11	13,03	12,96	22,79	0,630	0,989
DIF ET, 110-desmame, %	-12,15	-7,02	-10,24	-9,40	-112,8	3,016	0,469

CONT: Ração gestação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil Glutamato na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média; ET: Espessura de toucinho; DIF: Diferença.

Tabela 7. Valores médios de profundidade de lombo de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no terço inicial de gestação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
N	33	33	33	33			
PL 0, mm	55,23	56,00	55,00	57,07	11,50	1,406	0,486
PL 30 dias, mm	58,24	58,43	59,38	59,66	11,26	1,353	0,888
DIF PL, 0-30 dias, %	6,19	5,48	8,94	5,22	198,62	2,358	0,699
PL 110 dias, mm	59,30	57,70	59,73	58,23	9,07	1,045	0,435
DIF PL, 30-110 dias, %	2,90	1,46	1,00	-1,67	1401	2,407	0,470
DIF PL, 0-110 dias, %	8,88	4,30	9,92	2,74	207,73	2,840	0,139
PL, desmame, mm	57,98	58,16	57,64	55,58	11,04	1,367	0,342
DIF PL, 110-desmame, %	-1,99	1,00	-3,47	-4,90	-393,7	2,128	0,187

CONT: Ração gestação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil Glutamato na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média; PL: Profundidade de lombo; DIF: Diferença.

Na fase posterior (30-110 dias), a variável CAL aos 110 dias foi diferente para as fêmeas dos grupos ARG e NCG ($P=0,030$), onde as fêmeas do grupo NCG apresentaram um valor maior em 12,6% quando comparado as fêmeas recebendo ARG (tabela 8). Não houveram diferenças significativas entre CONT e CIT nesta variável. O PV, ET e PL não diferiram. No comparativo da fase total (0-110 dias) a diferença estatística observada foi em relação ao GPD, evidenciando uma diferença de 20,8% superior para as fêmeas do tratamento CIT em relação aos animais do tratamento ARG ($P=0,013$). Nesta variável os tratamentos CONT e NCG não diferiram. Para os parâmetros PV, ET, PL e CAL não foram observados efeitos dos tratamentos. Além disso, nesta última fase quantificou-se a média de consumo total das fêmeas no período

gestacional e, nesta variável, observou-se que os grupos não se diferiram estatisticamente ($P=0,161$).

Por fim, após a parição, as fêmeas ainda permaneceram em coleta de dados em relação ao PV, ET, PL e CAL. Na comparação entre os dados do 110º dia de gestação comparado ao desmame com 21 dias de lactação, observou-se diferença estatística na variável CAL entre os tratamentos CONT, ARG e CIT ($P=0,009$). No tratamento ARG a medida de CAL apresentou um aumento, sendo que ao final da gestação foi mensurado 9,84 contraposto ao desmame com 9,89. Os demais tratamentos, CONT e CIT, apresentaram uma redução na lactação. O tratamento NCG não demonstrou diferença estatística.

Tabela 8. Valores médios de caliper de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no terço inicial de gestação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
N	33	33	33	33			
CAL 0	10,16	10,17	10,38	10,58	21,46	0,508	0,798
CAL 30 dias	10,78	10,49	11,04	10,67	15,98	0,377	0,301
DIF CAL, 0-30 dias, %	6,46	18,42	8,02	2,84	521,48	8,958	0,494
CAL 110 dias	10,89	^{ab} 9,84	^b 11,08	^a 10,75	^{ab} 16,44	0,350	0,030
DIF CAL, 30-110 dias, %	2,70	-4,14	0,70	2,29	1495,7	2,889	0,257
DIF CAL, 0-110 dias, %	9,43	14,59	9,29	5,59	444,34	9,186	0,108
CAL, desmame	9,66	9,89	10,03	9,65	23,04	0,548	0,798
DIF CAL, 110-desm, %	-12,14	^B 3,83	^A -9,40	^{AB} -11,27	^B -224,9	4,641	0,009

CONT: Ração gestação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil Glutamato na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média; Médias seguidas por letras maiúsculas diferem pelo teste de Tukey com $P < 0,05$; Médias seguidas por letras minúsculas diferem pelo teste de Dunn com $P < 0,05$; CAL: Caliper; DIF: Diferença.

4.3.2 Desempenho reprodutivo das matrizes

As variáveis nascidos totais, nascidos vivos, natimortos, mumificados, média de peso dos nascidos vivos, coeficiente de variação do peso dos nascidos vivos, duração de parto, peso de

placenta e eficiência placentária não apresentaram diferenças estatísticas significativas ($P>0,05$) (tabela 9).

Tabela 9. Valores médios da prolificidade e performance de parto de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no terço inicial de gestação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
Nascidos totais, N	18,82	17,81	17,24	18,11	21,91	0,786	0,595
Nascidos vivos, N	16,52	15,40	14,66	15,48	20,91	0,672	0,195
Natimortos, %	8,06	8,89	7,65	9,61	96,54	1,574	0,801
Mumificados, %	3,21	3,71	6,53	3,87	134,14	1,085	0,115
Média peso NV, kg	1,29	1,35	1,39	1,34	16,80	0,048	0,417
CV peso NV, %	20,68	20,66	22,11	21,81	30,03	1,365	0,722
Duração de parto, min	293,77	249,86	279,20	283,71	26,89	13,928	0,171
Peso de placenta, kg	2,96	2,97	2,99	2,86	40,36	0,243	0,976
Eficiência placentária	7,92	8,37	7,63	7,95	43,42	0,649	0,926

CONT: Ração gestação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil Glutamato na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média.

4.3.3 Desempenho dos leitões

Não foram demonstradas diferenças estatísticas significativas em relação as variáveis de desempenho dos leitões e das leitegadas, como peso inicial na fase de lactação, peso aos sete dias, peso aos 14 dias, peso aos 21 dias (desmame) e ganho de peso diário ($P>0,05$) (tabela 10).

Tabela 10. Valores médios de desempenho durante a fase de lactação de leitões e leitegadas advindos de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no terço inicial de gestação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
Nº uniformizado	13,87	13,96	13,79	14,06	6,84	0,185	0,706
Peso leitegada unif, kg	19,65	20,51	20,03	20,43	18,76	0,850	0,732
Peso leitão unif, kg	1,42	1,47	1,45	1,46	17,19	0,057	0,818
Peso leitegada 7 dias, kg	31,83	32,95	33,73	33,13	23,72	1,759	0,817
Média leitão 7 dias, kg	2,58	2,61	2,63	2,60	17,50	0,100	0,972
GPD, 0-7 dias, kg	0,17	0,16	0,17	0,16	26,73	0,009	0,982
Peso leitegada 14 dias, kg	54,29	55,41	57,20	56,07	20,66	2,837	0,790
Média leitão 14 dias, kg	4,49	4,51	4,56	4,51	14,08	0,152	0,977
GPD, 7-14 dias, kg	0,27	0,27	0,28	0,27	13,55	0,009	0,966
Peso leitegada 21 dias, kg	76,93	79,26	80,47	79,33	18,67	3,779	0,699
Média leitão 21 dias, kg	6,44	6,51	6,52	6,49	12,15	0,190	0,974
GPD, 14-21 dias, kg	0,28	0,29	0,28	0,28	15,19	0,010	0,834
GPD, 0-21 dias, kg	0,24	0,24	0,24	0,24	12,96	0,007	0,992

CONT: Ração gestação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil Glutamato na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média; Número; Unif: Uniformizado; GPD: Ganho de peso diário.

A variável mortalidade também não sofreu efeito dos tratamentos ($P>0,05$) (tabela 11).

Tabela 11. Valores médios de mortalidade durante a fase de lactação de leitões advindos de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no terço inicial de gestação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
Mortalidade, 0-7 dias, %	11,31	9,61	8,63	9,50	107,08	2,385	0,464
Mortalidade, 7-14 dias, %	1,92	2,27	1,25	1,76	204,60	0,700	0,782
Mortalidade, 14-21 dias, %	0,67	0,41	0,92	0,89	392,79	0,498	0,847
Mortalidade, 0-21 dias, %	13,81	12,43	11,13	12,51	90,36	2,630	0,490

CONT: Ração gestação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil Glutamato na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média.

4.3.4 Análises sanguíneas

4.3.4.1 Análises bioquímicas

As variáveis glicose, triglicerídeos e creatinina não foram alteradas com a suplementação da arginina e seus precursores ($P>0,05$). Entretanto, a suplementação alterou a variável ureia, demonstrando uma diminuição significativa na concentração do grupo NCG comparado ao grupo ARG, sendo encontrado um valor de 26,00 mg/dL no tratamento NCG e 32,89 mg/dL no tratamento ARG, evidenciando um valor superior de 26,5% de ureia no grupo ARG frente ao NCG ($P=0,029$). A variável fósforo também sofreu influência dos tratamentos suplementados, tendo o grupo CIT um valor superior de 5,19% de fósforo comparado ao grupo controle, 22,9% comparado ao grupo ARG e 18,94% frente ao grupo NCG ($P=0,005$) (tabela 12).

Tabela 12. Valores médios de parâmetros sanguíneos de amostras advindas de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no terço inicial de gestação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
Glicose, mg/dL	80,42	66,91	69,75	74,50	20,17	4,948	0,071
Triglicerídeos, mg/dL	72,08	70,58	92,00	72,75	41,33	9,100	0,385
Ureia, mg/dL	31,75	^{AB} 32,89	^A 26,00	^B 31,17	^{AB} 21,60	2,117	0,029
Creatinina, mg/dL	2,50	2,38	2,36	2,34	15,11	0,132	0,631
Fósforo, mg/dL	7,70	^{AB} 6,59	^B 6,81	^B 8,10	^A 19,15	0,373	0,005

CONT: Ração gestação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil Glutamato

na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média; Médias seguidas por letras maiúsculas diferem pelo teste de Tukey com $P < 0,05$.

4.3.4.2 Análises hormonais

A variável que demonstrou diferença significativa entre os tratamentos dietéticos foi o hormônio do crescimento (GH) ($P=0,005$) (tabela 13). Ele apresentou igualdade entre os tratamentos suplementados (ARG, NCG e CIT) e diferença quando comparado o tratamento CONT com o tratamento NCG, um contraste de 39,39% superior no grupo NCG frente ao CONT. As demais variáveis — insulina, IGF-1 e NEFA não manifestaram diferenças entre os quatro tratamentos ($P > 0,05$).

Tabela 13. Valores médios de parâmetros sanguíneos hormonais de amostras advindas de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no terço inicial de gestação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
Insulina, pg/mL	358,39	350,52	316,9	287,05	26,64	27,11	0,1465
GH, pg/mL	630,52	741,47	878,94	726,16	31,00	69,86	0,005
IGF-1, ng/mL	6,9242	9,7638	9,775	7,5025	71,07	2,40	0,249
NEFA, mmol/L	0,516	0,591	0,440	0,574	31,56	0,05	0,078

CONT: Ração gestação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil Glutamato na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; GH: Hormônio do crescimento; IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; NEFA: Ácidos graxos não esterificados; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média; Médias seguidas por letras maiúsculas diferem pelo teste de Tukey com $P < 0,05$.

4.3.5 Análise econômica

Evidenciou-se efeito dos tratamentos no indicador custo total, tendo o grupo NCG significância estatística semelhante ao grupo controle ($P < 0,0001$). Estes demonstraram um custo inferior aos demais tratamentos (tabela 14).

Tabela 14. Análise de viabilidade econômica do uso de aditivos no período inicial de gestação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
Custo total, R\$	535,31	540,59	535,31	536,63	2,48	1,97	<0,0001
Custo/cabeça, R\$	33,03	37,74	41,27	35,80	37,50	2,76	0,093
Custo/kg, R\$	28,40	28,62	29,96	28,47	38,21	2,49	0,777
Receita total, R\$	318,22	315,94	301,33	309,72	23,11	15,36	0,799
Margem bruta, R\$	-77,57	-85,13	-94,46	-87,39	-86,77	15,36	0,835
Margem bruta, kg, R\$	-5,70	-5,93	-6,85	-5,76	-142,31	1,80	0,776
LE, R\$	-217,09	-224,64	-233,98	-226,91	-32,49	15,36	0,835

LE, kg, R\$	-13,10	-13,32	-14,66	-13,17	-83,34	2,43	0,777
RBC, R\$	0,59	0,58	0,56	0,58	23,09	0,03	0,825
RBC/aditivo, R\$	0,80	0,79	0,76	0,78	23,08	0,04	0,830
ROI, %	-40,56	-41,56	-43,71	-42,29	-32,48	2,86	0,825

CONT: Ração gestação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil Glutamato na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração gestação durante o dia 4 ao 34 de gestação; LE: Lucro econômico; RBC: Relação custo benefício; ROI: Retorno sobre o investimento; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média; Médias seguidas por letras maiúsculas diferem pelo teste de Tukey com $P < 0,05$.

4.4 DISCUSSÃO

A escolha pela suplementação no terço inicial de gestação ocorreu em razão dos diversos processos fisiológicos que acontecem neste primeiro período e que são extremamente importantes para a evolução dos embriões. Sabe-se que grande parte das perdas pré-natais ocorrem durante os primeiros 35 dias (fase embrionária) de gestação, sendo 20% a 30% perdidos até o dia 21 e 10 a 15% até o dia 35 (FORD; VONNAHME; WILSON, 2002). Este fato direciona-se a trabalhar as janelas fisiológicas da gestação com a finalidade de minimizar as intercorrências e potencializar o desenvolvimento gestacional. A nutrição dos embriões no período pré-implantação é feita através dos fluidos uterinos, e nele são encontrados alguns aminoácidos em abundância como a leucina, arginina e glutamina, e açúcares como a glicose e a frutose. A presença de tais moléculas levantaram a hipótese de que estas podem atuar como nutrientes funcionais no desenvolvimento do embrião na fase inicial (BAZER *et al.*, 2020). Em razão disso, neste estudo, a estratégia nutricional objetivou a melhora tanto da nutrição do embrião (antes da implantação) quanto a capacidade uterina em atender as demandas embrionárias através de uma maior angiogênese placentária, via aumento de óxido nítrico e poliaminas pela suplementação de arginina e seus precursores.

Em uma metanálise realizada por PEREIRA *et al.*, (2020), foi demonstrado que os moduladores nutricionais estudados, dentre eles a arginina, não afetaram o consumo diário de ração, o peso corporal e a espessura de toucinho das fêmeas durante a gestação. Trabalhos como de GARBOSSA *et al.* (2015) e BÉRARD & BEE (2010) também encontraram este dado. Entretanto, no presente trabalho os dados foram distintos, com diferenças estatísticas em relação ao ganho de peso diário e medidas de caliper. Isto pode ser explicado pelas oscilações de estado energético e metabólico que as matrizes passam durante todo o período gestacional (YANG *et al.*, 2023). No período inicial, a fêmea se encontra em estado anabólico, ou seja, acumula nutrientes, como exemplo a gordura, e aumenta a sensibilidade à insulina para atender as demandas feto-placentárias e maternas no final da gestação e lactação (LAIN; CATALANO,

2007). Diante disso, podemos presumir o acréscimo de ganho de peso durante a gestação encontrados neste trabalho. Em contraste, no terço final quando há um crescimento exponencial dos fetos, ela adentra em um estado catabólico, desviando os nutrientes para apoiar as necessidades fetais (LIU; ARANY, 2014). No presente estudo o comparativo entre o 30° dia e o 110° não demonstrou diferenças no GPD, explicando então o desvio dos nutrientes da mãe para o feto, sem acréscimo de peso na mesma.

Pressupõe-se que o não efeito da suplementação no desempenho dos leitões possa estar ligado ao período de suplementação dos aminoácidos, que ocorreram no terço inicial de gestação (4° ao 34° dia). É válido pontuar que a formação muscular nos suínos ocorre de forma bifásica, sendo a primeira onda de 35 a 55 dias de gestação com a formação das miofibras primárias, e a segunda onda dos 55 aos 90 dias de gestação com as miofibras secundárias (ASHMORE, C. R.; ADDIS, P. B.; DOERR, 1973; BEERMANN; CASSENS; HAUSMAN, 1978; SWATLAND,). Isto pode inferir que o período de suplementação com L-arginina e seus precursores não abrangeu o período de desenvolvimento das fibras musculares, não beneficiando o seu crescimento. Contudo, os dados deste estudo não nos permitem afirmar tais teorias em âmbito histológico, visto que não foram coletadas amostras histológicas dos músculos para a quantificação das fibras musculares. Outro ponto a ser considerado é em relação a carga genética, dado que, o desenvolvimento das miofibras primárias é considerado um componente genético fixo, ou seja, as condições uterinas não interferem no seu desenvolvimento (TOWN *et al.*, 2004a; WIGMORE; STRICKLAND, 1983). DWYER; FLETCHER e STICKLAND, (1993) também relataram a informação supracitada e isto pode ser correlacionado neste estudo, em que os mecanismos advindos dos aminoácidos funcionais, como a angiogênese placentária, supostamente não foram capazes de estimular o crescimento das miofibras primárias. Também não foram encontradas diferenças significativas na eficiência placentária em nenhum dos grupos suplementados frente ao grupo controle, e uma possível justificativa seria que o aumento da concentração de arginina na dieta, seja pela L-arginina ou seus precursores, não foi suficiente para demonstrar diferenças no peso e na eficiência placentária, corroborando com os achados de GARBOSSA *et al.* (2015) e HONG *et al.* (2020).

Alguns estudos demonstraram que a suplementação de arginina no início da gestação traz efeitos adversos para a produtividade das fêmeas, como exemplo o trabalho realizado por (LI *et al.*, 2010), que apontaram uma diminuição na produção de progesterona em fêmeas suplementadas com arginina entre os dias zero e 25 de gestação, isto porque a suplementação poderia levar à regressão do corpo lúteo mediante uma via dependente de PGF2a. Desta forma, alguns autores recomendam a suplementação a partir da segunda semana de gestação (GAO *et*

al., 2012; LI *et al.*, 2010). Neste trabalho utilizou-se a suplementação com quatro dias de gestação, e o número de nascidos não diferiu em relação ao tratamento controle, logo, a hipótese levantada nos trabalhos acima não foi uma realidade no presente estudo. Alguns estudos realizados *in vitro* indicaram que o NCG pode auxiliar na regulação ovariana, inibindo a apoptose de células trofoblásticas placentárias, melhorando assim o desempenho das porcas no início da gestação (FENG *et al.*, 2019; WEI *et al.*, 2020).

Os triglicerídeos desempenham uma função crítica na rede metabólica lipídica como fontes de energia e transportadores de gordura alimentar (YIN *et al.*, 2016). Em um estudo conduzido por FONSECA *et al.* (2022) os níveis de triglicerídeos aos 30 dias de gestação foram descritos entre 30 mg/dL, divergindo aos encontrados no presente estudo com valor médio de 76,85 mg/dL. No mesmo trabalho eles encontraram um decréscimo nos valores aos 60 dias de gestação, e concluíram que esta redução foi causada pela arginina através da oxidação de ácidos graxos e inibição da síntese de ácidos graxos de cadeia longa, como os triglicerídeos, reduzindo assim as taxas de circulação no plasma sanguíneo. Nesta pesquisa essa atividade não foi encontrada.

A ureia é o principal produto final da oxidação de aminoácidos em mamíferos (MEIJER, A. J.; LAMERS, W. H.; CHAMULEAU, 1990), e a concentração desta mostrou-se significativamente menor no tratamento NCG frente ao ARG, e este achado sugere que ocorreu menor degradação dos aminoácidos do corpo, ou seja, houve um maior aproveitamento dos aminoácidos da dieta, bem como descreveram (CHE *et al.*, 2013). A suplementação de NCG beneficiou a excreção do nitrogênio ureico, sugerindo que a estrutura de carbono do NCG pode ser reciclada em outros aminoácidos (biomateriais), além de realizar recirculação entero-hepática (LI *et al.*, 2023). A diminuição nas concentrações plasmáticas de ureia é um dado importante, visto que sugere uma melhora no ambiente uterino para o crescimento e desenvolvimento fetal (NUNTAPAITOON *et al.*, 2018). Vale destacar que a arginina pode ser convertida pela arginase em ornitina, um precursor de poliaminas e ureia, e esta é uma parte central do ciclo da ureia, permitindo assim a eliminação do excesso de nitrogênio (WANG *et al.*, 2019). BATSHAW *et al.* (1984) e BRUNTON *et al.* (1999) pontuaram que a deficiência de arginina é atestada através de concentrações elevadas de amônia plasmática em mamíferos. Posto isso, esta afirmação reitera novamente o achado nesse estudo, de que o grupo NCG possivelmente foi eficiente em aumentar as concentrações de arginina.

Os valores circulantes de creatinina são usados normalmente para indicar o catabolismo proteico corporal, um produto residual do metabolismo muscular (GOURLEY *et al.*, 2020). As amostras não apresentaram diferenças na concentração de creatinina sérica, assim como

demonstraram GAO *et al.* (2012) e FONSECA *et al.* (2022). Este achado pode ser correlacionado tanto pelas flutuações nas concentrações diárias que acontecem nos metabólitos, quanto pelos componentes que são oferecidos via dieta (FONSECA *et al.*, 2022; MULLER *et al.*, 2017). No estudo de NUNTAPAITOON *et al.* (2018), encontraram concentrações superiores de fósforo nos grupos suplementados com ARG e NCG comparado ao controle. Contrapondo o trabalho citado, demonstrou-se neste estudo o aumento na concentração do grupo CIT frente aos outros suplementados, todavia, este com valor superior mostrou-se estatisticamente semelhante ao grupo controle. O aumento na concentração de fósforo pode estar relacionada a maior síntese proteica do feto (NUNTAPAITOON *et al.*, 2018).

O metabolismo da arginina está associado à produção do hormônio do crescimento e da insulina em suínos (COCHARD; GUILHERMET; BONNEAU, 1998). O GH e o IGF-1 são os principais hormônios que estimulam o crescimento em mamíferos, sendo o GH um regulador mestre que estimula a proliferação, crescimento, reprodução e regeneração celular, tendo destaque no crescimento ósseo e de tecidos moles. Estes efeitos são em grande parte mediados pela produção do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) (BOGUSZEWSKI, 2001). Segundo BAKER *et al.*(1993), o IGF-1 no período pré-natal é o principal responsável pelo crescimento embrionário e fetal, além ainda de possuir um efeito maior do que o efeito direto do hormônio do crescimento. Os fatores IGFs estão envolvidos em variados estágios da miogênese, seja na ativação e proliferação de células satélites seja agindo na via regulatória da síntese proteica, induzindo a hiperplasia e hipertrofia celular(SEMSARIAN *et al.*, 1999a). Uma pesquisa conduzida por OH *et al.* (2017) evidenciou que a arginina aumentou significativamente os níveis de expressão do gene GH e induziu IGF-1 em células do fígado. Visto isto, é provável que a concentração de GH neste estudo tenha se apresentado maior no grupo NCG pelo fato de mimetizar a arginina e ela ter ação na liberação hormonal.

4.5 CONCLUSÃO

O uso de L-arginina e seus precursores não foi eficiente em aumentar a quantidade de nascidos vivos, aumentar o peso ao nascimento, bem como auxiliar na uniformidade da leitegada. No entanto, foram encontrados resultados importantes no grupo NCG frente ao metabolismo materno, como diminuição nas concentrações de ureia sérica e aumento nas concentrações de hormônio do crescimento.

REFERÊNCIAS

ASHMORE, C. R.; ADDIS, P. B.; DOERR, L. Development of muscle fibers in the fetal pig. **Journal of Animal Science**, v. 36, p. 1088–1093, 1973.

ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS. **Official Methods of Analysis**. 11ed. Washington, DC: A.O.A.C, p.1051, 1980.

BAGBY, S.P. Maternal nutrition, low nephron number, and hypertension in later life: Pathways of nutritional programming. **Journal of Nutrition**, v. 137, n. 4, p. 1066–1072, 2007.

BAKER, J.; LIU, J. P.; ROBERTSON, E. J.; EFSTRATIADIS, A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. **Cell**, v. 75, n. 1, p. 73–82, 1993.

BATSHAW, M. L.; WACHTEL, R. C.; THOMAS, G. H.; STARRETT, A.; BRUSILOW, S.W. Arginine-responsive asymptomatic hyperammonemia in the premature infant. **The Journal of Pediatrics**, v. 105, n. 1, p. 86–91, 1984.

BAZER, F. W.; KIM, J.; SONG, G.; KA, H.; WU, G.; JOHNSON, G. A.; VALLET, J. L. Roles of selected nutrients in development of the porcine conceptus during pregnancy. **Bioscientifica Proceedings**, v. 19, p. 159–174, 2020.

BEERMANN, D. H.; CASSENS, R. G.; HAUSMAN, G. J. A second look at fiber type differentiation in porcine skeletal muscle. **Journal of Animal Science**, v. 46, n. 1, p. 125–132, 1978.

BÉRARD, J.; BEE, G. Effects of dietary L-arginine supplementation to gilts during early gestation on foetal survival, growth and myofiber formation. **Animal**, v. 4, n. 10, p. 1680–1687, 2010.

BIGGS, D. A. Analysis of fat, protein, lactose and total solids by infra-red absorption. In: **Monograph on rapid indirect methods for measurement of the major components of milk**. Bulletin of International Dairy Federation, v.208, p.21-29.1987.

BOGUSZEWSKI, C. L. Genética molecular do eixo GH-IGF1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 45, n. 1, p. 5–14, 2001.

BRUNTON, J. A.; BERTOLO, R. F. P.; PENCHARZ, P. B.; BALL, R. O. Proline ameliorates arginine deficiency during enteral but not parenteral feeding in neonatal piglets. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 277, n. 2 40-2, p. 223–231, 1999.

CHE, L.; YANG, P.; FANG, Z.; LIN, Y.; WU, D. Effects of dietary arginine supplementation on reproductive performance and immunity of sows. **Czech Journal of Animal Science**, v. 58, n. 4, p. 167–175, 2013.

COCHARD, A.; GUILHERMET, R.; BONNEAU, M. Plasma growth hormone (GH), insulin and amino acid responses to arginine with or without aspartic acid in pigs. Effect of the dose. **Reproduction Nutrition Development**, v. 38, n. 3, p. 331–343, 1998

COSTA, K. A.; MARQUES, D. B. D.; DE CAMPOS, C. F.; SARAIVA, A.; GUIMARÃES, J. D.; GUIMARÃES, S. E. F. Nutrition influence on sow reproductive performance and conceptuses development and survival: A review about L-arginine supplementation. **Livestock Science**, v. 228, p. 97–103, 2019.

CURIS, E.; NICOLIS, I.; MOINARD, C.; OSOWSKA, S.; ZERROUK, N.; BÉNAZETH, S.; CYNOBER, L. Almost all about citrulline in mammals. **Amino Acids**, v. 29, n. 3, p. 177–205, 2005.

DA SILVA, C. L. A.; VAN DEN BRAND, H.; LAURENSSEN, B. F. A.; BROEKHUIJSE, M. L. W. J.; KNOL, E. F.; KEMP, B.; SOEDE, N. M. Relationships between ovulation rate and embryonic and placental characteristics in multiparous sows at 35 days of pregnancy. **Animal**, v. 10, n. 7, p. 1192–1199, 2016.

DWYER, C. M.; FLETCHER, J. M.; STICKLAND, N. C. Muscle cellularity and postnatal growth in the pig. **Journal of Animal Science**, v. 71, n. 12, p. 3339–3343, 1993.

FENG, T.; DEVORE, A. A.; PEREGO, M. C.; MORRELL, B. C.; SPICER, L. J. Effects of N-carbamylglutamate and arginine on steroidogenesis and proliferation of pig granulosa cells in vitro. **Animal Reproduction Science**, v. 209, p. 106-138, 2019.

FIX, J. S.; CASSADY, J. P.; HERRING, W. O.; HOLL, J. W.; CULBERTSON, M. S.; SEE, M. T. Effect of piglet birth weight on body weight, growth, backfat, and longissimus muscle area of commercial market swine. **Livestock Science**, v. 127, n. 1, p. 51–59, 2010.

FONSECA, L. S. Arginine supplementation in the feed of gestating sows. **Livestock Science**, v. 263, 2022.

FORD, S.; VONNAHME, K.; WILSON, M. Uterine capacity in the pig reflects a combination of uterine environment and conceptus genotype effects. **Journal of Animal Science**, v. 80, p. 66-73, 2002.

GAO, K.; JIANG, Z.; LIN, Y.; ZHENG, C.; ZHOU, G.; CHEN, F.; YANG, L.; WU, G. Dietary l-arginine supplementation enhances placental growth and reproductive performance in sows. **Amino Acids**, v. 42, n. 6, p. 2207–2214, 2012.

GARBOSSA, C. A. P.; CARVALHO JÚNIOR, F. M.; SILVEIRA, H.; FARIA, P. B.; SCHINCKEL, A. P.; ABREU, M. L. T.; CANTARELLI, V. S. Effects of ractopamine and arginine dietary supplementation for sows on growth performance and carcass quality of their progenies. **Journal of Animal Science**, v. 93, n. 6, p. 2872–2884, 2015

GEISERT, R. D.; SCHMITT, R. A. M. Early embryonic survival in the pig: Can it be improved? **Journal of Animal Science**, v. 80, p. 54–65, 2002.

GOURLEY, K. M.; WOODWORTH, J. C.; DEROCHEY, J. M.; TOKACH, M. D.; DRITZ, S. S.; GOODBAND, R. D. Effects of soybean meal concentration in lactating sow diets on sow and litter performance and blood criteria. **Translational Animal Science**, v. 4, n. 2, p. 594–601, 2020.

HONG, J.; FANG, L.H.; JEONG, J. H.; KIM, Y. Y. Effects of L-Arginine Supplementation during Late Gestation on Reproductive Performance, Piglet Uniformity, Blood Profiles and Milk Composition in High Prolific Sows. **MDPI animals**, p. 1–19, 2020.

LAIN, K. Y.; CATALANO, P. M. Metabolic changes in pregnancy. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 50, n. 4, p. 938–948, 2007.

LANGENDIJK, P. Latest advances in sow nutrition during early gestation. **Animals**, v. 11, n. 6, 2021.

LI, X.; BAZER, F. W.; JOHNSON, G. A.; BURGHARDT, R. C.; ERIKSON, D. W.; FRANK, J. W.; SPENCER, T. E.; SHINZATO, I.; WU, G. Dietary supplementation with 0.8% L-arginine between days 0 and 25 of gestation reduces litter size in gilts. **Journal of Nutrition**, v. 140, n. 6, p. 1111–1116, 2010.

LI, Y. X.; MOREIRA, V. R.; WANG, L. S.; LIU, Q. L.; GAO, P. D.; ZHANG, X. J.; FU, X. N-carbamylglutamate, a promising functional feed additive in swine production: A review. **Animal Feed Science and Technology**, v. 303, 2023.

LIU, L. X.; ARANY, Z. Maternal cardiac metabolism in pregnancy. **Cardiovascular Research**, v. 101, n. 4, p. 545–553, 2014.

LIU, X. D.; WU, X.; YIN, Y. L.; LIU, Y. Q.; GENG, M. M.; YANG, H. S.; BLACHIER, Francois; WU, G. Y. Effects of dietary L-arginine or N-carbamylglutamate supplementation during late gestation of sows on the miR-15b/16, miR-221/222, VEGFA and eNOS expression in umbilical vein. **Amino acids**, v. 42, n. 6, p. 2111–2119, 2012.

MARTYN, C. N.; BARKER, D. J. P. The maternal and fetal origins of cardiovascular disease. **Vascular Medicine Review**, v. 5, n. 2, p. 129–137, 1994.

MEIJER, A. J.; LAMERS, W. H.; CHAMULEAU, R. A. Nitrogen metabolism and ornithine cycle function. **Physiological Reviews**, n. 3, 1990.

MILLIGAN, B. N.; FRASER, D.; KRAMER, D. L. Within-litter birth weight variation in the domestic pig and its relation to pre-weaning survival, weight gain, and variation in weaning weights. **Livestock Production Science**, v. 76, n. 1–2, p. 181–191, 2002

MULLER, T. L.; HEWITT, R. J. E.; D'SOUZA, D. N.; VAN BARNEVELD, R. J. Factors influencing the measure of creatinine in non-reproductive pigs. **Animal Production Science**, v. 57, n. 12, p. 2418, 2017.

NUNTAPAITOON, M.; MUNS, R.; THEIL, P. K.; TUMMARUK, P. L-arginine supplementation in sow diet during late gestation decrease stillborn piglet, increase piglet birth weight and increase immunoglobulin G concentration in colostrum. **Theriogenology**, v. 121, p. 27–34, 2018.

OH, H. S.; OH, S. K.; LEE, J. S.; WU, C.; LEE, S. J. Effects of l-arginine on growth hormone and insulin-like growth factor 1. **Food Science and Biotechnology**, v. 26, n. 6, p. 1749–1754, 2017.

PÈRE, M. C.; DOURMAD, J. Y.; ETIENNE, M. Effect of Number of Pig Embryos in the Uterus on Their Survival and Development and on Maternal Metabolism. **Journal of Animal Science**, v. 75, n. 5, p. 1337–1342, 1997.

PEREIRA, L. P.; HILGEMBERG, J. O.; MASS, A. P. H.; LEHNEN, C. R. Implications of nutritional modulators in productive performance of pregnant and lactating sows. **Livestock Science**, v. 232, 2020.

QUESNEL, H.; FARMER, C.; DEVILLERS, N. Colostrum intake: Influence on piglet performance and factors of variation. **Livestock Science**, v. 146, n. 2–3, p. 105–114, 2012.

SEMSARIAN, C.; SUTRAVE, P.; RICHMOND, D. R.; GRAHAM, R. M. Insulin-like growth factor (IGF-I) induces myotube hypertrophy associated with an increase in anaerobic glycolysis in a clonal skeletal-muscle cell model. **Biochemical Journal**, v. 339, p. 443, 1999.

SILVA, D. J. Análise de Alimentos. Métodos Químicos e Biológicos. Composto e impresso nas oficinas gráficas da imprensa universitária da Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, Minas Gerais – Brasil, 1981.

SWATLAND, J. Muscle growth in the fetal and neonatal pig. **Journal of Animal Science**, v.37, n.21, 1973.

TAIN, Y. L.; LEE, C. T.; HUANG, L. T. Long-term effects of maternal citrulline supplementation on renal transcriptome prevention of nitric oxide depletion-related programmed hypertension: the impact of gene-nutrient interactions. **International journal of molecular sciences**, v. 15, n. 12, 2014.

TOWN, S. C.; PUTMAN, C. T.; TURCHINSKY, N. J.; DIXON, W. T.; FOXCROFT, George R. Number of conceptuses in utero affects porcine fetal muscle development. **Reproduction (Cambridge, England)**, v. 128, n. 4, p. 443–454, 2004.

WANG, Z.; WANG, R.; MENG, C.; JI, Y.; SUN, L.; NIE, H.; MAO, D.; WANG, F. Effects of dietary supplementation of N-carbamylglutamate on lactation performance of lactating goats and growth performance of their suckling kidlets. **Small Ruminant Research**, v. 175, p. 142–148, 2019.

WEI, S.; YANG, Y.; XIAO, Y.; LIU, Y.; TIAN, J.; SPICER, L. J.; FENG, T. Effects of N-carbamylglutamate on steroidogenesis and relative abundances of mRNA transcripts in pig placental trophoblasts. **Animal Reproduction Science**, v. 221, 2020.

WIENJES, J. G. M.; SOEDE, N. M.; KNOL, E. F.; VAN DEN BRAND, H. KEMP, B. Piglet birth weight and litter uniformity: Effects of weaning-to-pregnancy interval and body condition changes in sows of different parities and crossbred line. **Journal of Animal Science**, v. 91, p. 2099-2107, 2013.

WIGMORE, P. M. C.; STRICKLAND, N. C. DNA, RNA and protein in skeletal muscle of large and small pig fetuses. **Growth**, v. 47, n. 1, p. 67–76, 1983.

WOLF, J.; ŽÁKOVÁ, E.; GROENEVELD, E. Within-litter variation of birth weight in hyperprolific Czech Large White sows and its relation to litter size traits, stillborn piglets and losses until weaning. **Livestock Science**, v. 115, n. 2–3, p. 195–205, 2008.

WU, G.; KNABE, D. A.; KIM, S. W. Arginine nutrition in neonatal pigs. **Journal of Nutrition**, v. 134, n. 10, p. 2783–2790, 2004.

YANG, X.; HU, R.; SHI, M.; WANG, L.; YAN, J.; GONG, J.; ZHANG, Q.; HE, J.; WU, S. Placental Malfunction, Fetal Survival and Development Caused by Sow Metabolic Disorder: The Impact of Maternal Oxidative Stress. **Antioxidants**, v. 12, n. 2, 2023.

YIN, J. L-Cysteine metabolism and its nutritional implications. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 60, n. 1, p. 134–146, 2016.

ZHANG, B. Effect of dietary N-carbamylglutamate levels on reproductive performance of gilts. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 49, n. 5, p. 740–745, 2014.

CAPÍTULO 3

5. ARTIGO – SUPLEMENTAÇÃO DE PRECURSORES DA ARGININA PARA MATRIZES SUÍNAS NO TERÇO INICIAL E FINAL DE GESTAÇÃO

Nadia de Almeida Ciriaco Gomes¹

¹Departamento de Nutrição e Produção Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, Pirassununga, SP

RESUMO

A prolificidade atingida pelo progresso genético resultou em maiores números de leitões nascidos, no entanto, culminou com a diminuição do peso ao nascer e menor uniformidade das leitegadas, assim como também aumentou a mortalidade pré-natal e pré-desmame. Visto isso, o uso de aminoácidos funcionais tem sido proposto para minimizar os intercorrentes que a hiperprolificidade causa, e um que possui grande destaque é a L-arginina. Ela faz-se essencial para o bom desenvolvimento da placenta e do feto suíno, pois possui como papel a regulação da angiogênese e do desenvolvimento vascular, logo, proporciona maior fornecimento de nutrientes e oxigênio para os fetos. Mesmo com multifuncionalidade e muitos benefícios, este aminoácido detém de algumas limitações, como uma meia-vida biológica curta, competição por sistema de transporte com outros aminoácidos básicos e alto custo de implementação. Dessa forma, uma alternativa viável é o uso de seus precursores, sendo o N-carbamoil glutamato e a L-citrulina. Portanto, objetivou-se neste estudo analisar a suplementação de L-arginina e seus precursores na dieta de fêmeas hiperprolíficas durante o terço inicial e final de gestação. Foram utilizadas 132 matrizes comerciais suínas (linhagem Camborough), sendo 108 múltiparas com ordem de parto entre dois e nove e 24 marrãs. As matrizes foram distribuídas em um delineamento em blocos casualizados com quatro tratamentos e 33 repetições, sendo utilizado como fator blocante o peso inicial e ordem de parto (OP). Os tratamentos foram: CONT: ração de gestação utilizada na granja durante o dia quatro de gestação até o 34 e do dia 90 ao 110; ARG: ração de gestação suplementada com 1,0% de L-Arginina durante o dia quatro de gestação até o dia 34 e do dia 90 ao 110; NCG: ração de gestação suplementada com 0,05% de N-Carbamoil glutamato durante o dia quatro de gestação até o dia 34 e do dia 90 ao 110); CIT: ração de gestação suplementada com 0,25% de L-Citrulina durante o dia quatro de gestação até o dia 34 e do dia 90 ao 110. As variáveis analisadas nas matrizes foram peso, escore de condição

corporal através do caliper e ultrassonografias de carcaça (espessura de toucinho e profundidade de lombo) na gestação e lactação. Ao parto, foram analisadas as quantidades de nascidos totais, nascidos vivos, natimortos e mumificados; duração de parto, peso ao nascimento e peso de placenta. Na lactação, analisou-se o peso dos leitões nos dias 1, 7, 14 e 21. Não foram encontrados efeitos significativos sobre a quantidade de nascidos totais, nascidos vivos, natimortos, mumificados, peso ao nascimento, coeficiente de variação sobre o peso e eficiência placentária ($P>0,05$). Na fase de lactação foram demonstrados efeitos da suplementação no ganho de peso diário dos leitões no período de 0 a 7 dias de vida, evidenciando um maior peso nos leitões advindos do grupo suplementado com NCG comparado ao grupo CONT. O uso de NCG beneficiou, possivelmente, o crescimento mamário das fêmeas suplementadas, como também a disponibilidade de arginina no leite, que em concentrações adequadas podem melhorar a microbiota intestinal dos leitões lactentes.

Palavras-chave: L-citrulina, N-carbamoil glutamato, Nutrição aminoacídica, porcas, prenhez.

5.1 INTRODUÇÃO

A lucratividade da cadeia suinícola está intimamente ligada com a eficiência dos animais, e nesse cenário, o desempenho dos animais do plantel reprodutivo são determinantes para aumentar os índices produtivos. Em especial enquadram-se as matrizes suínas, que determinam, em grande parte, a quantidade de leitões nascidos. O tamanho e a uniformidade das leitegadas são características determinantes quando se considera a eficiência das fêmeas, visto que leitegadas maiores ao nascimento estão associadas com maiores números de leitões desmamados por fêmea por ano (DA SILVA *et al.*, 2016; GEISERT; SCHMITT, 2002).

Mediante o aumento na quantidade de animais nascidos por porca, o fenômeno de restrição do crescimento intrauterino (CIUR) cresceu. Este é um dos problemas mais comuns encontrados em suínos e outros mamíferos, e advém de alterações no ambiente intrauterino e resulta em maiores taxas de mortalidade pré-natal, bem como crescimento retardado dos conceptos e redução nos índices de produção dos animais no período pós-natal (WU, 2013). O ambiente uterino é caracterizado principalmente por aminoácidos, vitaminas, minerais e outros nutrientes provenientes da dieta materna (BARKER; CLARK, 1997), e os produtos do metabolismo desses nutrientes estão ligados à síntese de hormônios, aminoácidos, proteínas e outras moléculas biológicas importantes para o crescimento placentário e crescimento e sobrevivência embrionária e fetal (MATEO *et al.*, 2007).

Já se tem estabelecido que as porcas comerciais hiperprolíficas necessitam de um fornecimento adequado de aminoácidos na dieta para a máxima eficiência reprodutiva, visto que o melhoramento genético alcançou progressos expressivos no tamanho da leitegada (COSTA *et al.*, 2019a). E mediante a ocorrência de animais leves ao nascimento, estratégias nutricionais têm sido implementadas, como os aminoácidos funcionais. Isso inclui a arginina, um aminoácido condicionalmente essencial, ou seja, essencial em algumas categorias de animais, variando de acordo com a fase fisiológica e a incidência de doenças (BARBUL, 1986). Ela participa de diversas funções nos processos reprodutivos, tal como precursora da síntese de moléculas como o óxido nítrico e poliaminas, essenciais para o desenvolvimento fetal (BAZER *et al.*, 2015; WU *et al.*, 2013). Além disso, ela é considerada um aminoácido glicogênico que pode ser utilizada no metabolismo como precursora de produção de energia (D-glicose e glicogênio).

A oferta de arginina na gestação tem efeitos sobre a secreção de hormônios pancreáticos (insulina e glucagon), hipófise anterior (hormônio do crescimento e prolactina) e lactogênio placentário em animais e humanos (ALBA-ROTH *et al.*, 1988; CHEW; EISENMAN; TANAKA, 1984). Ela também atua na expressão de fatores angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (GREENE *et al.*, 2012), afeta a expressão de mRNAs que regulam a angiogênese (LIU *et al.*, 2012b) e potencializam a formação e vascularização da placenta durante a gestação. Além disso, ela opera na regulação do fluxo sanguíneo uteroplacentário e, por conseguinte, na transferência de nutrientes da mãe para o feto (BIRD, I. M.; ZHANG, L.; MAGNESS, 2003).

As perdas pré-natais são as principais limitações para características economicamente significativas, como o tamanho da leitegada (ROTHSCHILD, 1996). Tais perdas sucedem, em geral, no primeiro terço da gestação até 30 dias, com máximo de mortalidade entre os dias 12 e 15 (FORD; VONNAHME; WILSON, 2002; POPE *et al.*, 1990). Os fatores predominantes que levam a estas perdas são as taxas de ovulação e fertilização, doenças, anomalias cromossômicas, assincronia de desenvolvimento, capacidade uterina e eficiência placentária (WU *et al.*, 2006). Deficiências nutricionais maternas, como a carência de proteínas e energia, também são motivos para prejudicar o crescimento embrionário/fetal (ALMEIDA, 2009), tendo o período pré-natal, mais especificamente o período pré-implantação embrionária, maior vulnerabilidade a deficiências proteicas (SUGDEN; HOLNESS, 2002; WATERLAND; JIRTLE, 2004; WU; MORRIS, 1998). Este déficit proteico diminui a síntese de óxido nítrico e poliaminas, produtos do metabolismo da arginina, e podem levar ao aparecimento de leitões com crescimento intrauterino retardado (CIUR) (ALMEIDA, 2009; COSTA *et al.*, 2019a; WU *et al.*, 2004).

Outro produto do metabolismo da arginina é a creatinina, molécula primordial para o desenvolvimento de tecidos, como músculo esquelético e tecido nervoso em conceptos (WU *et al.*, 2009).

É notável todos os benéficos que a arginina fornece para a fase de gestação, entretanto, esta possui algumas barreiras para implementação comercialmente. Possui curta meia-vida biológica (WU *et al.*, 2007a, 2009), apresenta competição pelo mesmo sistema de transporte da lisina (WU; KNABE; KIM, 2004) e dispõe de um alto custo de aquisição (ZHANG *et al.*, 2014). Por isso, algumas alternativas estão sendo estudadas, como os seus precursores N-carbamoil glutamato e L-citrulina. Eles, possivelmente, possuem a capacidade de mimetizar os efeitos benéficos da arginina, excluindo a competição com outros aminoácidos básicos e com custos de implementação menores.

Deste modo, objetivou-se neste estudo a avaliação da arginina e seus precursores no terço inicial e final de gestação, a fim de buscar todas as vantagens que ela pode oferecer tanto no início em relação as perdas e ao desenvolvimento embrionário, quanto no final mediante ao crescimento exponencial dos fetos.

5.2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo sob o protocolo n° 8354010419.

5.2.1 Animais e Instalações

O experimento foi conduzido entre março e agosto de 2022 na Granja Paraíso, granja multiplicadora do Grupo Agrocere[®] com 2.400 matrizes em Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil.

Foram utilizadas 132 matrizes comerciais suínas (linhagem Camborough), sendo 108 multíparas com ordem de parto entre dois e nove e 24 marrãs. As fêmeas foram transferidas do setor de gestação individual (G4), instalação destinada ao período de intervalo-desmame-cio (IDC) e período de inseminação artificial (IA), com média de quatro dias de gestação e, foram alojadas posteriormente no setor de gestação coletiva (G5) para seguir até o 110° dia de gestação, compreendo todo período experimental. Os animais foram alojados em grupos de 33 animais em baias coletivas com dimensão de 12,60 m x 5,18 m, totalizando 65,27 m², ou seja 1,98 m² por fêmea. As baias possuem sistema de alimentação automatizada, denominada de estação de alimentação (Gestal 3G[®], JYGA Technologies, Inc), além de bebedouros do tipo

chupeta. O galpão possui sistema automático de controle de temperatura, sistema de pressão negativa, iluminação e canaletas para escoamento dos dejetos. Os animais foram submetidos ao mesmo manejo sanitário durante toda a gestação.

5.2.2 Delineamento experimental

As matrizes foram distribuídas em um delineamento em blocos casualizados com quatro tratamentos e 33 repetições, sendo utilizado como fator bloqueante o peso inicial e ordem de parto (OP). Neste estudo utilizou-se ordem de parto um (nulíparas) e ordem de parto maiores que dois (multíparas). Cada tratamento possuía seis marrãs (18,18%) e 27 porcas (81,81%). A unidade experimental para a fase de gestação foi a matriz e na lactação sua respectiva leitegada. O período experimental compreendeu do 4º dia de gestação até o desmame com 21 dias de lactação. Os tratamentos foram: CONT: ração de gestação utilizada na granja durante o dia quatro de gestação até o 34 e do dia 90 ao 110; ARG: ração de gestação suplementada com 1,0% de L-Arginina durante o dia quatro de gestação até o dia 34 e do dia 90 ao 110; NCG: ração de gestação suplementada com 0,05% de N-Carbamoil glutamato durante o dia quatro de gestação até o dia 34 e do dia 90 ao 110); CIT: ração de gestação suplementada com 0,25% de L-Citrulina durante o dia quatro de gestação até o dia 34 e do dia 90 ao 110. No presente experimento, a suplementação ocorreu no terço inicial e final de gestação, ou seja do dia 4 ao 34 de gestação e do dia 90 ao 110.

5.2.3 Alimentação

Previamente a entrada na instalação as fêmeas receberam um *botton* eletrônico a fim de identificá-las dentro do sistema durante todo o período experimental. O manejo alimentar foi padronizado entre todos os animais e o fornecimento de ração era realizado automaticamente após a leitura do *botton* na estação de alimentação por radiofrequência. Para que as fêmeas entrassem nestas estações realizou-se um treinamento de condicionamento por cinco dias, e a finalidade foi condicionar as fêmeas a entrarem na estação de alimentação espontaneamente e de acordo com seu apetite. Vale ressaltar que o sistema libera a quantidade de ração mediante um valor pré-estabelecido, e essa liberação não necessariamente é realizada de uma só vez. A ativação ocorre através da leitura do *botton*, ou seja, enquanto a fêmea permanece dentro da estação libera-se ração até o valor estipulado. A estação foi programada para funcionar 24 horas, ou seja, estava disponibilizada a entrada em qualquer horário. Neste estudo, as fêmeas foram alimentadas com 2,2 kg de ração do início do experimento até os 85 dias de gestação, e dos 86 até 110 dias com 2,5 kg de ração. As dietas estão apresentadas na tabela 15.

Todas as fêmeas tiveram acesso *ad libitum* a água e ração durante a fase de lactação, logo, o consumo não foi registrado.

Tabela 15. Composição centesimal e valores calculados das dietas nos quatro tratamentos utilizados no experimento.

Ingredientes (%)	Gestação				Lactação
	CONT	ARG	NCG	CIT	CONT
Milho	68,74	66,67	66,75	66,73	58,50
Farelo de trigo	15,00	15,00	15,00	15,00	-----
Farelo de soja 46%	10,26	10,33	10,25	10,27	27,50
Dextrina de milho	1,00	1,00	1,00	1,00	-----
NC Teste Gest 5% ¹	5,00	5,00	5,00	5,00	-----
Concentrado Teste ARG 2% ²	-----	2,00	-----	-----	-----
Concentrado Teste NCG 2% ³	-----	-----	2,00	-----	-----
Concentrado Teste CIT 2% ⁴	-----	-----	-----	2,00	-----
Açúcar	-----	-----	-----	-----	4,00
Concentrado Teste Amino	-----	-----	-----	-----	2,00
Núcleo Reprodução 3%	-----	-----	-----	-----	3,00
Energilac	-----	-----	-----	-----	5,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Valores Calculados					
Energia metabolizável, kcal/kg	3027	3031	3027	3020	3342
Proteína Bruta, (%)	12,32	14,28	12,33	12,32	18,87
Extrato Etéreo, (%)	3,01	3,00	3,01	3,01	3,74
Matéria Seca, (%)	87,82	87,95	87,79	87,62	88,85
Fibra Bruta, (%)	3,01	3,00	3,01	3,01	2,45
Fibra em Detergente Ácido, (%)	4,32	4,31	4,33	4,33	4,86
Fibra em Detergente Neutro, (%)	14,41	14,30	14,38	14,36	11,72
Celulose, (%)	1,36	1,38	1,40	1,39	2,98
Matéria Mineral, (%)	6,14	6,13	6,14	6,14	5,54
Ca Total, (%)	0,76	0,76	0,76	0,76	0,88
P Total, (%)	0,56	0,56	0,56	0,56	0,50
P Digestível, (%)	0,41	0,41	0,41	0,41	0,40
Fitase, FTU/g	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Lisina Digestível, (%)	0,60	0,60	0,60	0,60	1,12
Metionina Digestível, (%)	0,22	0,22	0,22	0,22	0,50
Met+Cis Digestível, (%)	0,42	0,42	0,42	0,42	0,75
Treonina Digestível, (%)	0,48	0,48	0,48	0,48	0,82
Triptofano Digestível, (%)	0,12	0,12	0,12	0,12	0,21
Arginina Digestível, (%)	0,68	1,66	0,68	0,68	1,13
Valina Digestível, (%)	0,51	0,51	0,51	0,51	0,92
Isoleucina Digestível, (%)	0,43	0,42	0,43	0,43	0,71
Sódio, (%)	0,24	0,24	0,24	0,24	0,25
Carbamoil glutamato, (%)	-----	-----	0,05	-----	-----

Citrulina	-----	-----	-----	0,25	-----
Análise Bromatológica^a					
Matéria seca (MS), %	----	89,21	89,22	88,97	----
Matéria mineral (MM), %	----	6,32	6,26	6,30	----
Extrato etéreo (EE), %	----	1,52	1,35	1,57	----
Proteína bruta (PB), %	----	16,83	15,37	15,62	----
Cálcio (Ca), %	----	0,71	0,49	0,36	----
Fósforo (P), %	----	0,58	0,39	0,30	----
Análise Bromatológica^b					
Matéria seca (MS), %	88,68	88,84	88,91	88,58	----
Matéria mineral (MM), %	6,80	7,25	6,43	6,33	----
Extrato etéreo (EE), %	2,44	2,40	2,63	2,84	----
Proteína bruta (PB), %	15,85	17,36	15,64	15,33	----
Cálcio (Ca), %	0,71	0,84	0,68	0,66	----
Fósforo (P), %	0,56	0,60	0,51	0,52	----

^aAnálise bromatológica das rações suplementadas no terço inicial de gestação; ^bAnálise bromatológica das rações suplementadas no final de gestação; ¹Núcleo Gestação 5%, Agrocerec Multimix[®]: Cr (4,00 mg), Fe (2000,00 mg), Zn (2400,00 mg), Cu (2021,00 mg), I (30,54 mg), Se (15,24 mg), vit. A (260,00 U.I), vit. D3 (87,75 U.I), vit. E (1300,00 U.I), vit. K (85,80 mg), vit. B1 (57,20 mg), vit. B2 (104,00), vit. B6 (57,20 mg), vit. B12 (650,00 mcg), vit. B3 (910,00 mg), vit. B5 (520,00 mg), vit. B9 (39,00 mg), vit. B7 (11,70 mg), colina (15,60 g), antioxidante (146,14 mg); ²Concentrado com adição de L-arginina 2%, Agrocerec Multimix[®]: Cr (0,20 mg), Fe (100,00 mg), Zn (120,00 mg), Cu (101,05 mg), I (1,53 mg), Se (0,76 mg), vit. A (13,00 U.I), vit. D3 (4,39 U.I), vit. E (65,00 U.I), vit. K (4,29 mg), vit. B1 (2,86 mg), vit. B2 (5,20), vit. B6 (2,86 mg), vit. B12 (32,50 mcg), vit. B3 (45,50 mg), vit. B5 (26,00 mg), vit. B9 (1,95 mg), vit. B7 (0,59 mg), colina (0,78 g), antioxidante (7,31 mg); ³Concentrado com adição de N-carbamoil glutamato 2%, Agrocerec Multimix[®]: Cr (0,20 mg), Fe (100,00 mg), Zn (120,00 mg), Cu (101,05 mg), I (1,53 mg), Se (0,76 mg), vit. A (13,00 U.I), vit. D3 (4,39 U.I), vit. E (65,00 U.I), vit. K (4,29 mg), vit. B1 (2,86 mg), vit. B2 (5,20), vit. B6 (2,86 mg), vit. B12 (32,50 mcg), vit. B3 (45,50 mg), vit. B5 (26,00 mg), vit. B9 (1,95 mg), vit. B7 (0,59 mg), colina (0,78 g), antioxidante (7,31 mg); ⁴Concentrado com adição de L-citulina 2%, Agrocerec Multimix[®]: Cr (0,20 mg), Fe (100,00 mg), Zn (120,00 mg), Cu (101,05 mg), I (1,53 mg), Se (0,76 mg), vit. A (13,00 U.I), vit. D3 (4,39 U.I), vit. E (65,00 U.I), vit. K (4,29 mg), vit. B1 (2,86 mg), vit. B2 (5,20), vit. B6 (2,86 mg), vit. B12 (32,50 mcg), vit. B3 (45,50 mg), vit. B5 (26,00 mg), vit. B9 (1,95 mg), vit. B7 (0,59 mg), colina (0,78 g), antioxidante (7,31 mg).

5.2.4 Manejo reprodutivo

Aos 18 dias de gestação foi iniciado o protocolo de detecção de cio. O rufião foi manejado para o interior das baias coletivas para estímulo das fêmeas através do Reflexo de Tolerância ao Macho (RTM), este protocolo de detecção ocorreu por setes dias consecutivos. As matrizes que retornaram ao cio foram excluídas do estudo e remanejadas para o lote comercial da granja.

5.2.5 Variáveis avaliadas

5.2.5.1 Desempenho

5.2.5.1.1 Matrizes em gestação

Inicialmente, no dia zero do experimento realizou-se a primeira pesagem (peso inicial) dos animais, acompanhado do escore de condição corporal através do *caliper* (CAL) e a

ultrassonografia de carcaça, aferindo espessura de toucinho (ET) e profundidade de lombo (PL). A pesagem foi realizada em uma balança eletrônica e as medidas de ET e PL foram realizadas com um ultrassom modelo KAIXIN KX2000G® (VET Chison, China). O escore de condição corporal foi mensurado com um CAL, na altura da última costela entre os ossos da coluna vertebral e, mediante o posicionamento correto do aparelho foi realizada a leitura na escala determinada entre animal magro, ideal e gordo. Para as aferições de ET e PL procedeu-se dispondo o transdutor linear cinco centímetros lateralmente à linha dorsal na altura da décima costela (ponto P2). Após a coleta destes dados, as fêmeas foram divididas entre os tratamentos e alojadas nas suas respectivas baias. Cada baia coletiva foi destinada a um tratamento, logo, trabalhou-se com quatro baias distintas. Aos 30 dias de experimento foi realizada a segunda pesagem das fêmeas com avaliação do PV, ET, PL e CAL, concomitante a isso, cessou-se a primeira etapa da suplementação. Posteriormente, aos 90 dias gestação retornou-se à segunda etapa de suplementação e realizou-se a terceira pesagem das fêmeas, acompanhando também a ET, PL e CAL. Completados 110 dias de gestação, encerrou-se a suplementação das matrizes e sucedeu-se com a última pesagem e as últimas mensurações de ET, PL e CAL. Paralelo a isso, as fêmeas foram transferidas para o setor de maternidade.

5.2.5.1.2 Parto e lactação

Na fase de maternidade, as matrizes foram alojadas de forma aleatória nas gaiolas de parto em um barracão de maternidade da granja. Ao parto, foram coletados dados sobre início e final de parto, quantidade e peso individual de nascidos totais, nascidos vivos, natimortos, mumificados, e peso de placenta. Na granja onde foi executado o projeto os leitões permaneceram com suas respectivas mães até o momento do registro, de tal forma que, todos os animais nascidos até a meia noite eram registrados no sistema da granja no próximo dia, ou seja, no primeiro dia de vida; e os animais nascidos após a meia noite tinham seu registro no próximo dia, ou seja, no segundo dia de vida. Após este manejo, os animais foram uniformizados entre os tratamentos correspondentes ao grupo que sua progenitora era inserida. Este manejo objetivou equalizar as leitegadas em quantidades e peso para que nenhuma matriz ficasse sobrecarregada e excedesse sua capacidade de leitões. Ao final do período de lactação todas as fêmeas foram pesadas e avaliadas quanto as variáveis de ET, PL e CAL.

5.2.5.1.3 Leitões

Os animais foram pesados coletivamente com a sua respectiva leitegada ao nascimento, pós equalização, aos sete, 14 e 21 dias. Estas pesagens foram realizadas para avaliar o desempenho dos leitões de cada tratamento durante todo o período de lactação. Vale pontuar

que todos os animais foram desmamados com dias fixos, 21 dias de lactação completos. Os leitões não receberam ração e/ou suplementação, foram alimentados somente com leite materno.

5.2.4 Análise bromatológica

Foram coletadas amostras de ração de todos os tratamentos para análise de matéria seca (MS), matéria mineral (MM), proteína bruta (PB), teores de cálcio (Ca), fósforo (P) e extrato etéreo (EE). Todas as amostras foram processadas no Laboratório Multiusuário de Nutrição Animal e Bromatologia (LMNAB/VNP) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, com sede no Campus Fernando Costa, Pirassununga, SP.

Inicialmente, os pellets foram triturados por um moinho analítico (Ika A11 Basic Mill[®]), resultando em um material farelado adequado para processamento das análises. Todas as análises foram fundamentadas nas metodologias descritas pela Association of Official Analytical Chemists (AOAC, 1995) e pela Análise de Alimentos, Métodos Químicos e Biológicos (SILVA, 1981). Para a quantificação de MS foram pesadas em uma balança analítica amostras de dois gramas de cada amostragem de ração e, prontamente, estas foram dispostas em uma estufa de 103 a 105°C (Fanem 315[®], São Paulo, Brasil) durante quatro horas. Após o período mencionado, as amostras passaram 60 minutos em um dessecador para maior precisão da análise. Ao final, elas foram pesadas novamente e, por diferença de peso, encontrou-se o valor de MS. Foram reutilizadas as mesmas amostras de MS para a mensuração de MM, sendo estas colocadas em um forno tipo mufla a 500° C (Marconi MA385/3[®], Piracicaba, Brasil) durante quatro horas para incineração. Em seguida, esperou-se abaixar a temperatura do forno a 120°C para retirada das amostras, e assim como a análise anterior, as amostras incineradas foram para o dessecador por 60 minutos. Posteriormente, elas foram novamente pesadas e subtraídas do peso inicial pré-incineração, obtendo-se o valor da MM. Na análise de PB, foram pesados 100 miligramas de amostra, que posteriormente foram submetidas a um processo de digestão com 1g de uma mistura de sulfato de sódio e sulfato de cobre (9:1), juntamente com 3mL de ácido sulfúrico concentrado. Em seguida, após a digestão, foram adicionados 35mL de água destilada. Em um segundo recipiente, foram adicionados 10mL de ácido bórico a 5%, juntamente com três a quatro gotas de indicador misto (vermelho de metila 0,2% e azul de metileno 2%). Este recipiente foi introduzido no aparelho destilador de MICRO-KJEDAHN[®] e adicionado 15mL de solução de hidróxido de sódio 50%, neste procedimento de destilação foram coletados 100mL da solução final. Após isso, procedeu-se com a titulação do destilado com ácido clorídrico a 0,02N e fator de correção 0,9622. Para a quantificação de PB, utilizou-

se a constante de 6,25, visto que, as moléculas de proteínas contêm em média 16% de nitrogênio. A mensuração da porcentagem de EE foi realizada através do extrator Ankon[®], com amostras de 1,5 a 2,0g. Inicialmente estas amostras foram pesadas e levadas para a estufa 103 a 105°C por três horas, logo após, foram dispostas por 60 minutos no dessecador. Em seguida, foram pesadas novamente e colocadas no extrator com Éter de Petróleo. Depois do processamento, elas foram novamente para o dessecador, e por fim, pesadas mais uma vez. A quantificação se deu através da diferença dos pesos. Para a mensuração de Ca e P foram feitas soluções minerais através dos resíduos da MM juntamente com 20 mL de ácido clorídrico, e estas soluções foram submetidas a técnica de Espectrometria de emissão óptica com plasmas indutivamente acoplado (ICP EOS). A análise de Ca foi realizada com uma curva de 393.366nm e de P com 177.499nm.

5.2.6 Análise econômica

Ao término do experimento foi realizada análise econômica com o objetivo de aferir a viabilidade da utilização dos diferentes aditivos na dieta de matrizes gestantes no terço inicial de gestação. As variáveis analisadas foram custos com ração (CR), outros custos de produção (OC), custo total (CT), custo por quilograma de leitão nascido vivo (CT/kg), receita líquida por leitão nascido (RL), margem bruta da atividade (MB), margem bruta por quilograma (MB/kg), lucro econômico (LE), lucro econômico por quilograma (LE/kg), relação custo/benefício para cada aditivo (RCB), bem como o retorno sobre o investimento (ROI). Como referência de dados foi utilizado o Índice de Custo de Produção do Suíno Paulista (ICPS - Alves et al., 2022), relativo ao mês de fevereiro de 2022.

Os custos foram calculados levando em consideração custos de produção da agroindústria em uma Unidade Produtora de Leitões (UPL). Os “outros custos” de produção foram representados por dispêndios com: manejos reprodutivos; vacinas, medicamentos e protocolos sanitários; bens de consumo; mão de obra; manutenção e depreciação de ativos físicos, biológicos e equipamentos; energia e combustíveis; telefonia e internet; transportes e seguros; taxas e impostos; e custos de remuneração sobre os fatores de produção. Para a composição da receita da atividade, foi considerado o valor de venda do animal estipulado na bolsa de suínos da Associação Paulista dos Criadores de Suínos (APCS), para o mês de fevereiro de 2022.

5.2.7 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software estatístico SAS versão 9.4 (Statistical Analysis System, SAS/STAT, SAS Institute Inc., Cary, NC). Os dados foram

testados quanto à normalidade pelo Teste de Shapiro-Wilk e transformados quando não seguiam uma distribuição normal através do procedimento RANK do SAS (SAS Inst. Inc., Cary, NC). O efeito dos tratamentos foi analisado por ANOVA (Analysis of Variance) utilizando o procedimento MIXED do SAS (SAS Inst. Inc., Cary, NC). Aplicou-se um modelo linear misto, com os tratamentos como efeito fixo e, ordem de parto (OP) como efeito aleatório, sendo:

$$Y = \mu + T_i + OP_j + E_{ij}$$

Onde: Y é uma observação na unidade, μ é a média geral, T_i é o efeito do tratamento, OP_j é o efeito do bloco e E_{ij} é o erro.

Para comparação das médias foi utilizado o Teste de Tukey para os dados que seguiram distribuição normal e o Teste de Dunn para os dados não-paramétricos. O nível de significância considerado foi de 5%.

5.3 RESULTADOS

5.3.1 Desempenho das matrizes

Na primeira fase de suplementação, referente ao terço inicial (0-30 dias), observou-se efeito dos tratamentos frente a variável GPD ($P=0,001$), evidenciando que o tratamento ARG teve valor médio superior comparado ao CONT, NCG e CIT (tabela 16).

Tabela 16. Valores médios de peso corporal de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no terço inicial e final de gestação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
N	33	33	33	33			
PV início, kg	213,78	213,09	216,60	217,51	19,51	14,13	0,707
PV 30 dias, kg	219,77	224,43	222,48	222,55	17,52	13,03	0,736
GPD, 0-30 dias, kg	0,22 ^B	0,38 ^A	0,19 ^B	0,17 ^B	103,22	0,06	0,001
PV 90 dias, kg	248,98	251,11	248,10	252,10	14,16	11,69	0,586
GPD, 30-90 dias, kg	0,54	0,48	0,47	0,53	32,22	0,04	0,193
PV 110 dias, kg	271,21	274,17	272,66	272,38	13,72	12,46	0,937
GPD, 90-110 dias, kg	0,95	1,00	1,04	0,89	36,85	0,08	0,277
GPD, 0-110 dias, kg	0,54	0,57	0,52	0,51	21,98	0,03	0,153
Consumo médio, kg	2,27	2,27	2,25	2,23	3,76	0,02	0,259
PV, desmame, kg	250,07	252,66	252,09	253,79	15,27	12,81	0,654
DIF PV, 110-desmame, %	-8,77	-8,22	-7,52	-7,12	-70,53	1,29	0,653

CONT: Ração gestação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110 de gestação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil Glutamato na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110 de gestação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da

média; Médias seguidas por letras maiúsculas diferem pelo teste de Tukey com $P < 0,05$; PV: Peso vivo; GPD: Ganho de peso diário; DIF: Diferença.

Somado a isso, para a variável DIF ET 0-30 dias os tratamentos ARG e CIT se diferiram entre eles, sendo que ARG mostrou-se maior do que CIT ($P=0,023$) (tabela 17).

Tabela 17. Tabela 16. Valores médios de espessura de toucinho de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no terço inicial e final de gestação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
N	33	33	33	33			
ET 0, mm	13,76	13,60	13,29	13,79	23,06	0,63	0,909
ET 30 dias, mm	13,92	14,55	13,04	12,87	25,02	0,68	0,173
DIF ET, 0-30 dias, %	1,10	^{AB} 8,63	^A -0,64	^{AB} -3,75	1.137,89	3,15	0,023
ET 90 dias, mm	15,98	15,67	14,98	15,27	21,63	0,64	0,714
DIF ET, 30-90 dias, %	16,38	^{AB} 9,04	^B 17,63	^{AB} 22,71	118,66	3,86	0,038
ET 110 dias, mm	15,90	15,63	15,00	15,04	21,80	0,64	0,565
DIF ET, 90-110 dias, %	0,64	0,46	0,88	-1,26	5.926,32	2,37	0,917
DIF ET, 0-110 dias, %	17,90	17,35	16,20	14,55	130,29	4,46	0,983
ET, desm, mm	13,86	13,92	12,69	13,60	23,47	0,69	0,539
DIF ET, 110-desm, %	-12,28	-12,36	-14,78	-9,49	-118,54	3,21	0,567

CONT: Ração gestação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110 de gestação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil Glutamato na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110 de gestação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média; Médias seguidas por letras maiúsculas diferem pelo teste de Tukey com $P < 0,05$; ET: Espessura de toucinho; DIF: Diferença; DESM: Desmame.

Na fase intermediária (terço médio), as variáveis DIF ET 30-90 dias e DIF CAL 30-90 dias apresentaram diferenças estatísticas (tabelas 17 e 19). A primeira mostrou-se distinta entre os tratamentos ARG e CIT ($P=0,038$), diferindo 151,21%. Assim como na relação de ET, a variável CAL também distinguiu entre os tratamentos ARG e CIT ($P=0,006$).

Tabela 18. Valores médios de profundidade de lombo de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no terço inicial e final de gestação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
N	33	33	33	33			
PL 0, mm	58,66	57,97	60,32	59,19	13,30	1,63	0,634
PL 30 dias, mm	53,95	53,30	57,61	58,21	14,53	1,48	0,069
DIF PL, 0-30 dias, %	-6,54	-7,41	-4,10	-2,24	-284,64	2,96	0,188
PL 90 dias, mm	57,75	59,28	60,18	59,92	9,62	1,08	0,336
DIF PL, 30-90 dias, %	9,46	13,52	4,54	4,66	217,61	3,33	0,435
PL 110 dias, mm	55,13	52,97	55,26	55,68	14,72	1,53	0,407
DIF PL, 90-110 dias, %	-3,85	-9,61	-7,85	-7,27	-198,44	2,67	0,470
DIF PL, 0-110 dias, %	-4,56	-6,83	-7,32	-5,74	-267,35	3,29	0,847
PL, desmame, mm	56,57	57,19	57,48	58,33	11,84	1,51	0,803
DIF PL, 110-desmame, %	2,90	11,42	5,71	7,56	308,34	4,25	0,862

CONT: Ração gestação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110 de gestação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil Glutamato na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110 de gestação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média; PL: Profundidade de lombo; DIF: Diferença.

Tabela 19. Valores médios de *caliper* de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no terço inicial e final de gestação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
N	33	33	33	33			
CAL 0	12,46	12,36	12,78	12,17	18,76	0,59	0,607
CAL 30 dias	10,46	10,91	10,27	9,73	20,51	0,50	0,128
DIF CAL, 0-30 dias, %	-15,70	-10,32	-19,39	-18,78	-87,61	2,97	0,061
CAL 90 dias	11,03	10,59	10,72	10,91	17,37	0,42	0,703
DIF CAL, 30-90 dias, %	8,61	AB -1,14	B 6,35	AB 15,59	A 242,78	3,36	0,006
CAL 110 dias	10,96	10,57	10,85	10,55	17,43	0,40	0,277
DIF CAL, 90-110 dias, %	-0,61	0,50	1,54	-1,84	-17.592,20	2,44	0,608
DIF CAL, 0-110 dias, %	-10,55	-14,07	-13,20	-8,98	-130,09	3,30	0,711
CAL, desm	10,02	10,09	9,91	10,02	22,04	0,60	0,978
DIF CAL, 110-desm, %	-7,41	-4,82	-9,15	-6,43	-212,11	3,92	0,730

CONT: Ração gestação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110 de gestação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil Glutamato na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110 de gestação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média; Médias seguidas por letras maiúsculas diferem pelo teste de Tukey com $P < 0,05$; CAL: Caliper; DIF: Diferença; DESM: Desmame.

Na fase final, segundo período de suplementação, todas as variáveis observadas não apresentaram efeitos significativos ($P > 0,05$). O consumo médio durante toda a fase de gestação não diferiu entre os grupos ($P = 0,259$). As variáveis comparadas no período de desmame também não demonstraram diferenças.

5.3.2 Desempenho reprodutivo das matrizes

As variáveis, nascidos totais, nascidos vivos, natimortos, mumificados, média de peso dos nascidos vivos, coeficiente de variação do peso dos nascidos vivos, duração de parto, peso de placenta e eficiência placentária não apresentaram diferenças estatísticas significativas ($P > 0,05$) (tabela 20).

Tabela 20. Valores médios da prolificidade e performance de parto de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no terço inicial e final de gestação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
Nascidos totais, NT	18,14	17,45	18,50	18,04	21,90	0,87	0,796
Nascidos vivos, NV	15,68	15,23	16,61	15,53	21,81	0,69	0,422
Natimortos, NATI	7,74	8,36	7,23	6,70	113,91	1,68	0,899
Mumificados, MUMI	5,01	3,42	1,86	5,93	148,45	1,22	0,054
Média peso NV, kg	1,32	1,35	1,29	1,33	16,75	0,05	0,764
CV peso NV, %	24,24	20,25	22,46	22,62	26,78	1,25	0,070
Duração de parto, min	301,24	288,89	277,26	269,13	33,67	23,20	0,674
Peso de placenta, kg	2,58	3,03	2,93	2,79	45,86	0,25	0,570
Eficiência placentária	0,19	-0,23	-0,03	0,06	66,94	0,19	0,435

CONT: Ração gestação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110 de gestação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil Glutamato na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110 de gestação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média; NT: Nascidos totais; NV: Nascidos vivos; NATI: Natimortos; MUMI: Mumificados.

5.3.3 Desempenho dos leitões

No que se refere ao desempenho dos leitões, a diferença estatística observada foi em relação a variável GPD 0-7 dias ($P = 0,012$) (tabela 21). Os tratamentos CONT, ARG e CIT não diferiram entre si, todavia, diferiram comparado ao tratamento NCG que apresentou um ganho de peso diário 21,42% superior ao grupo CONT e ARG e 13,33% frente o tratamento CIT.

Tabela 21. Valores médios de desempenho durante a fase de lactação de leitões e leitegadas advindos de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no terço inicial e final de gestação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
Nº uniformizado	13,48	13,65	14,07	13,66	9,11	0,28	0,453
Peso leitegada unif, kg	19,99	18,98	19,27	19,25	16,45	0,70	0,628
Média leitão unif, kg	1,48	1,40	1,37	1,41	14,39	0,04	0,187
Peso leitegada 7 dias, kg	30,15	28,41	31,41	31,46	21,95	1,64	0,220
Média leitão 7 dias, kg	2,44	2,36	2,54	2,51	15,88	0,09	0,259
GPD, 0-7 dias, kg	0,14 ^B	0,14 ^B	0,17 ^A	0,15 ^{AB}	30,33	0,01	0,012
Peso leitegada 14 dias, kg	51,94	48,61	53,47	53,06	20,21	2,52	0,225
Média leitão 14 dias, kg	4,28	4,18	4,40	4,33	13,94	0,15	0,495
GPD, 7-14 dias, kg	0,26	0,26	0,27	0,26	15,60	0,01	0,737
Peso leitegada 21 dias, kg	76,19	70,73	77,21	77,05	18,16	3,36	0,188
Média leitão 21 dias, kg	6,31	6,10	6,32	6,34	12,27	0,21	0,531
GPD, 14-21 dias, kg	0,28	0,28	0,28	0,29	15,46	0,01	0,405
GPD, 0-21 dias, kg	0,23	0,22	0,24	0,23	0,29	0,01	0,405

CONT: Ração gestação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110 de gestação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil Glutamato na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110 de gestação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média; Médias seguidas por letras maiúsculas diferem pelo teste de Tukey com $P < 0,05$; N°: Número; Unif: Uniformizado; GPD: Ganho de peso diário.

A variável mortalidade não sofreu efeito dos tratamentos ($P > 0,05$) (tabela 22).

Tabela 22. Valores médios de mortalidade durante a fase de lactação de leitões advindos de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no terço inicial e final de gestação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
Mortalidade, 0-7 dias	9,71	10,88	11,59	7,83	113,72	2,41	0,686
Mortalidade, 7-14 dias	1,87	3,68	0,38	2,18	258,71	1,04	0,120
Mortalidade, 14-21 dias	0,31	0,27	0,68	1,26	408,10	0,50	0,466
Mortalidade, 0-21 dias	11,18	14,10	12,31	11,15	96,07	2,41	0,784

CONT: Ração gestação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110 de gestação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil Glutamato na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110 de gestação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média.

5.3.4 Análise econômica

Evidenciou-se efeito dos tratamentos no indicador custo total, tendo os grupos suplementados diferenças estatísticas frente ao grupo controle ($P < 0,0001$). O uso dos aditivos apresentou maior custo total (tabela 23).

Tabela 23. Análise de viabilidade econômica do uso de aditivos no período inicial e final de gestação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
Custo total, R\$	539,68 ^B	548,38 ^A	540,00 ^A	541,11 ^A	1,53	1,44	<0,0001
Custo/cabeça, R\$	36,53	40,06	34,18	36,44	32,92	2,31	0,316
Custo/kg, R\$	27,84	29,09	26,58	27,43	23,72	1,33	0,476
Receita total, R\$	314,93	303,28	321,38	310,96	19,51	13,06	0,694
Margem bruta, R\$	-84,09	-104,50	-78,67	-89,23	-67,43	12,37	0,371
Margem bruta, kg, R\$	-5,26	-6,32	-4,35	-4,99	-92,59	0,98	0,395
LE, R\$	-224,99	-245,40	-219,57	-230,13	-26,14	12,37	0,371
LE, kg, R\$	-12,54	-13,79	-11,28	-12,13	-52,80	1,33	0,476
RBC, R\$	0,58	0,55	0,59	0,57	19,34	0,02	0,523
RBC/aditivo, R\$	0,79	0,74	0,80	0,78	19,30	0,03	0,462
ROI, %	-41,74	-44,73	-40,62	-42,53	-26,21	2,30	0,523

CONT: Ração gestação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110 de gestação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil Glutamato na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração gestação durante o dia 4 a 34 e 90 a 110 de gestação; LE: Lucro econômico; RBC: Relação custo benefício; ROI: Retorno sobre o investimento; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média; Médias seguidas por letras maiúsculas diferem pelo teste de Tukey com $P < 0,05$.

5.4 DISCUSSÃO

A nutrição materna influencia a sobrevivência, o crescimento e o desenvolvimento dos embriões e fetos, mediante a modulação do ambiente uterino e da formação da placenta (BARKER; CLARK, 1997; WU *et al.*, 2004, 2006). Partindo dessa premissa, quantidades adequadas de energia, proteínas, aminoácidos, vitaminas e minerais são necessárias para maximizar a eficiência reprodutiva das porcas durante a gestação (GOODBAND *et al.*, 2013). A proteína é, sobretudo, essencial para a manutenção e crescimento das glândulas mamárias, e também para o desenvolvimento da placenta e dos conceptos (KIM *et al.*, 2009b). Para um maior alcance dos processos fisiológicos cruciais que acontecem na gestação, a suplementação de aminoácidos funcionais neste estudo ocorreu no terço inicial e final do período gestacional.

A arginina é um aminoácido proteinogênico e precursor para a síntese de moléculas biológicas importantes, como o óxido nítrico, poliaminas, ureia, creatinina, prolina, glutamato e agmatina. Em função disso, desempenha multifuncionalidade metabólica e regulatória nas células (MORRIS, 2006). No período inicial de gestação foram demonstradas altas concentrações de arginina, ornitina e glutamina no fluido alantóico de suínos aos 40 dias de gestação (WU *et al.*, 1996), e isso foi associado a altas taxas da síntese de óxido nítrico e poliaminas. E por este fato, no presente estudo, a determinação pelo uso da arginina desde o início da gestação se deu pela função desta em promover maiores concentrações das moléculas

supracitadas, que são reguladores chaves da angiogênese e embriogênese, assim como do crescimento placentário e fetal (REYNOLDS; REDMER, 2001b; WU *et al.*, 2007c).

O período gestacional da fêmea suína é comumente dividido em três recortes, sendo o terço inicial do 1° ao 21° dia, em que acontece o reconhecimento materno da gravidez e a implantação do embrião no útero (GEISERT *et al.*, 1990), e o terço médio e final (22° ao 75° dia e 76° até o parto, respectivamente), caracterizados pelo desenvolvimento e crescimento fetal (PALENCIA *et al.*, 2018a). Um ponto crucial do primeiro terço é a formação placentária, e este órgão é estritamente importante para o desenvolvimento fetal visto que a quantidade de nutrientes transportados através deste depende do seu tamanho e da sua eficiência (JONES; POWELL; JANSSON, 2007; VALLET; FREKING, 2007). A arginina e seus metabólitos são relacionados à melhora do fluxo sanguíneo, bem como da angiogênese. E partindo desse pressuposto, a suplementação no início da gestação beneficiaria o desenvolvimento fetal a partir do maior desenvolvimento placentário (PALENCIA *et al.*, 2018a). No presente estudo, as variáveis peso placentário e eficiência placentária dos grupos suplementados não expressaram vantagens frente ao grupo não suplementado, o que pode explicar os resultados de peso ao nascer dos leitões. Dados semelhantes foram encontrados por DALLANORA *et al.* (2017) e MOREIRA *et al.* (2020), que utilizaram suplementação de arginina no terço médio e final de gestação, respectivamente.

Conforme descrito por HONG *et al.* (2020), o número de embriões é estabelecido no início da gestação. E por esta razão, o uso de aditivos no período inicial poderia conferir maior nutrição aos embriões através de uma maior vascularização placentária, e assim resultar em maiores números de nascidos vivos. No entanto, não foram encontradas diferenças na quantidade entre os grupos suplementados comparado com o grupo controle. GAUSTAD-AAS *et al.* (2002) descreveram que cada unidade embrionária produz estrona e que esta é conjugada com grupos sulfato no endométrio a fim de preparar o revestimento uterino. E, em um estudo conduzido por eles, os dados demonstraram que a concentração de estrona no dia 24 está correlacionada positivamente com o tamanho da leitegada, logo, foi utilizada como um indicador do número de embriões viáveis pós-implantação (GADSBY; HEAP; BURTON, 1980). Por fim, eles constataram que fêmeas suplementadas com arginina não apresentavam maiores concentrações de estrona, ou seja, não beneficiaram o número de leitões em desenvolvimento. Os dados contidos no presente estudo não são aptos para apoiar a hipótese mencionada acima, no entanto, sustenta a ideia de que possivelmente a nutrição placentária advinda de fêmeas suplementadas não foi suficiente para favorecer números maiores de embriões.

O desenvolvimento muscular fetal é susceptível à vários fatores, dentre eles o ambiente uterino, número de fetos, disponibilidade de nutrientes e eficiência placentária (PARDO *et al.*, 2013). Tais condições podem alterar a diferenciação das fibras musculares em relação ao número, bem como a taxa de crescimento (DU *et al.*, 2015b). As miofibras primárias são formadas entre os dias 35 e 55, e as secundárias entre os dias 55 e 90 de gestação (BÉRARD; BEE, 2010). Vale destacar que as miofibras secundárias são agrupadas ao redor das primárias, utilizando-as como estrutura (PICARD *et al.*, 2002). As primeiras formações de fibras são resistentes aos fatores ambientais e possuem um padrão genético pré-determinado (WIGMORE; STRICKLAND, 1983). Entretanto, as secundárias são mais sensíveis aos estressores supracitados, entre os dias 55 e 95 de gestação (ZHU *et al.*, 2008).

O número de fibras é essencial para o desempenho animal, dado que está positivamente relacionado com o ganho diário, conversão alimentar e teor de carne na carcaça (OKSBJERG *et al.*, 2019). Além disso, o crescimento pós-natal depende do crescimento das fibras no comprimento e na área de secção transversa (hipertrofia), sustentado pela proliferação de células satélites e associação com fibras musculares adjacentes (ALLEN, R. E.; MERLE, R. A.; YOUNG, 1979). Neste estudo não foram coletadas amostras de tecido muscular para definição do número e tamanho das fibras, logo, não é possível afirmar se houve mudança no padrão dos grupos suplementados.

Estudos conduzidos por GAO *et al.* (2012) e MATEO *et al.* (2007) mostraram que a suplementação de 1% de L-arginina do 30º dia de gestação até o parto melhorou o desempenho reprodutivo das marrãs, com um aumento no número de leitões e o peso ao nascimento das leitegadas de leitões nascidos vivos em 22 e 24%, respectivamente. Tais estudos compreenderam maior tempo gestacional, ou seja, englobaram as duas ondas de crescimento das fibras musculares, e isto pode ter beneficiado os achados supracitados. No presente estudo, os dois períodos de suplementação não compreenderam a formação das fibras, logo, pode-se supor que os efeitos benéficos que a arginina traz, como maior oferta de nutrientes e um melhor ambiente uterino, não foi suficiente para se estender à formação do tecido muscular.

O maior ganho de peso no período de 0 a 7 dias pode estar correlacionado a uma modulação do ambiente intestinal dos leitões, visto que o estado de desenvolvimento intestinal tem influência significativa no desempenho e na defesa contra patógenos no período de amamentação (ZENG *et al.*, 2015). Estudos com leitões desmamados, evidenciaram que a suplementação de 0,08% de NCG melhorou o crescimento e a integridade intestinal, também aumentou a expressão de mRNA dos transportadores de aminoácidos intestinais, além de impactar a morfologia da mucosa intestinal e a proliferação de células epiteliais (WU *et al.*,

2010b, 2012b; YANG *et al.*, 2013). Semelhante foi descrito por ZHANG *et al.*(2013), em que leitões suplementados com NCG apresentaram melhora na imunidade da mucosa intestinal com desafio de *Escherichia coli*.

A principal hipótese para este maior ganho de peso é de que, possivelmente, o leite das fêmeas suplementadas com NCG podem ter aumentado a síntese endógena intestinal de arginina nos leitões. Vale destacar que mesmo com a uniformização dos leitões, todos foram divididos entre fêmeas do mesmo tratamento da sua respectiva progenitora, ou seja, estas fêmeas do grupo NCG podem ter apresentado melhora na vascularização da glândula mamária, assim como, podem ter fornecido maiores quantidades de arginina no leite nesta primeira semana de vida. Outro achado importante e descrito por ZENG *et al.* (2015)foi o aumento da atividade da lactase em leitões aos sete dias de idade, beneficiando a digestão da lactose. Também foi demonstrado que o total de lactobacilos cecais e bactérias anaeróbicas foi superior ao grupo NCG frente ao controle. Este é um resultado importante visto que estudos já comprovaram que aminoácidos são metabolizados no trato gastrointestinal, e desempenham papéis importantes na manutenção da saúde e das funções intestinais, bem como o equilíbrio da microflora intestinal (DAI *et al.*, 2010).

5.5 CONCLUSÃO

A suplementação de L-arginina e seus precursores não beneficiou a quantidade de nascidos vivos, assim como não foi suficiente em aumentar o peso ao nascimento. Contudo, o grupo NCG favoreceu o ganho de peso diário ao desmame, podendo estar positivamente correlacionado com a melhora da microbiota intestinal dos leitões.

REFERÊNCIAS

- ALBA-ROTH, J.; MÜLLER, O. A.; SCHOPHOL, J.; VON WERDER, K. Arginine stimulates growth hormone secretion by suppressing endogenous somatostatin secretion. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 67, n. 6, p. 1186–1189, 1988.
- ALLEN, R. E.; MERLE, R. A.; YOUNG, R. B. Cellular aspects of muscle growth: myogenic cell proliferation. **Journal of Animal Science**, v. 49, p. 115–127, 1979.
- ALMEIDA, F. R. C. L. Influência da nutrição da fêmea sobre a qualidade do leitão ao nascer. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 37, p. 31–34, 2009.
- ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTIS. **Official Methods of Analysis**. 11ed. Washington, DC: A.O.A.C, p.1051, 1980.
- BARBUL, A. Arginine: Biochemistry, Physiology, and Therapeutic Implications. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 10, n. 2, p. 227–238, 1986.

BARKER, D. J. P.; CLARK, P. M. Fetal undernutrition and disease in later life. **Reviews of Reproduction**, v. 2, n. 2, p. 105–112, 1997.

BAZER, F. W.; WANG, X.; JOHNSON, G. A.; WU, G. Select nutrients and their effects on conceptus development in mammals. **Animal Nutrition**, v. 1, n. 3, p. 85–95, 2015.

BÉRARD, J.; BEE, G. Effects of dietary L-arginine supplementation to gilts during early gestation on foetal survival, growth and myofiber formation. **Animal**, v. 4, n. 10, p. 1680–1687, 2010.

BIGGS, D. A. Analysis of fat, protein, lactose and total solids by infra-red absorption. In: **Monograph on rapid indirect methods for measurement of the major components of milk**. Bulletin of International Dairy Federation, v.208, p.21-29.1987.

BIRD, I. M.; ZHANG, L.; MAGNESS, R. R. Possible mechanisms underlying pregnancy-induced changes in uterine artery endothelial function. **Journal of the Intensive Care Society**, v. 5, n. 3, p. 108–111, 2003.

CHEW, B. P.; EISENMAN, J. R.; TANAKA, T. S. Arginine Infusion Stimulates Prolactin, Growth Hormone, Insulin, and Subsequent Lactation in Pregnant Dairy Cows. **Journal of Dairy Science**, v. 67, n. 11, p. 2507–2518, 1984.

COSTA, K. A.; MARQUES, D. B. D.; DE CAMPOS, C. F.; SARAIVA, A.; GUIMARÃES, J. D.; GUIMARÃES, S. E. F. Nutrition influence on sow reproductive performance and conceptuses development and survival: A review about L-arginine supplementation. **Livestock Science**, v. 228, p. 97–103, 2019.

DA SILVA, C. L. A.; VAN DEN BRAND, H.; LAURENSEN, B. F. A.; BROEKHUIJSE, M. L. W. J.; KNOL, E. F.; KEMP, B.; SOEDE, N. M. Relationships between ovulation rate and embryonic and placental characteristics in multiparous sows at 35 days of pregnancy. **Animal**, v. 10, n. 7, p. 1192–1199, 2016.

DAI, Z. L.; ZHANG, J.; WU, G.; ZHU, W. Y. Utilization of amino acids by bacteria from the pig small intestine. **Amino Acids**, v. 39, n. 5, p. 1201–1215, 2010.

DALLANORA, D.; MARCON, J.; WALTER, M. P.; BIONDO, N.; BERNARDI, M. L.; WENTZ, I.; BORTOLOZZO, F. P. Effect of dietary amino acid supplementation during gestation on placental efficiency and litter birth weight in gestating gilts. **Livestock Science**, v. 197, p. 30–35, 2017.

DU, M.; WANG, B.; FU, X.; YANG, Q.; ZHU, M. J. Fetal programming in meat production. **Meat Science**, v. 109, p. 40–47, 2015

FORD, S.; VONNAHME, K.; WILSON, M. Uterine capacity in the pig reflects a combination of uterine environment and conceptus genotype effects. **Journal of Animal Science**, v. 80, p. 66-73, 2002.

GADSBY, J. E.; HEAP, R. B.; BURTON, R. D. Oestrogen production by blastocyst and early embryonic tissue of various species. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 60, n. 2, p. 409–417, 1980.

GAO, K.; JIANG, Z.; LIN, Y.; ZHENG, C.; ZHOU, G.; CHEN, F.; YANG, L.; WU, G. Dietary l-arginine supplementation enhances placental growth and reproductive performance in sows. **Amino Acids**, v. 42, n. 6, p. 2207–2214, 2012.

GAUSTAD-AAS, A. H.; ROPSTAD, E.; KARLBERG, K.; HOFMO, P. O.; DAHL, E. Oestrone sulphate measurements for the prediction of small or large litters in pigs. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 43, n. 3, p. 157–164, 2002.

GEISERT, R. D.; SCHMITT, R. A. M. Early embryonic survival in the pig: Can it be improved? **Journal of Animal Science**, v. 80, p. 54–65, 2002.

GEISERT, R. D.; ZAVY, M. T.; MOFFATT, R. J.; BLAIR, R. M.; YELLIN, T. Embryonic steroids and the establishment of pregnancy in pigs. **Journal of reproduction and fertility Supplement**, v. 40, p. 293–305, 1990.

GREENE, J.M., DUNAWAY, C.W., BOWERS, S.D., RUDE, B.J., FEUGANG, J.M., RYAN, P.L. **Dietary L-Arginine supplementation during gestation in mice enhances reproductive performance and vegfr2 transcription activity in the fetoplacental unit.** *Journal of Nutrition*, v. 153, 2012.

GOODBAND, R. D.; TOKACH, M. D.; GONCALVES, M. A. D.; WOODWORTH, J. C.; DRITZ, S. S.; DEROCHE, J. M. Nutritional enhancement during pregnancy and its effects on reproduction in swine. **Animal Frontiers**, v. 3, n. 4, p. 68–75, 2013.

HONG, J.; FANG, L.H.; JEONG, J. H.; KIM, Y. Y. Effects of L-Arginine Supplementation during Late Gestation on Reproductive Performance, Piglet Uniformity, Blood Profiles and Milk Composition in High Prolific Sows. **MDPI animals**, p. 1–19, 2020.

JONES, H. N.; POWELL, T. L.; JANSSON, T. Regulation of Placental Nutrient Transport - A Review. **Placenta**, v. 28, n. 8–9, p. 763–774, 2007.

KIM, S. W.; HURLEY, W. L.; WU, G.; JI, F. Ideal amino acid balance for sows during gestation and lactation. **Journal of animal science**, v. 87, n. 14, p. 123–132, 2009.

LIU, X. D.; WU, X.; YIN, Y. L.; LIU, Y. Q.; GENG, M. M.; YANG, H. S.; BLACHIER, Francois; WU, G. Y. Effects of dietary L-arginine or N-carbamylglutamate supplementation during late gestation of sows on the miR-15b/16, miR-221/222, VEGFA and eNOS expression in umbilical vein. **Amino acids**, v. 42, n. 6, p. 2111–2119, 2012.

MATEO, R. D.; WU, G.; BAZER, F. W.; PARK, J. C.; SHINZATO, I.; SUNG, W. Kim. Dietary L-arginine supplementation enhances the reproductive performance of gilts. **The Journal of nutrition**, v. 137, n. 3, p. 652–656, 2007.

MOREIRA, R. H. R.; MENDES, M. F. S. A.; PALENCIA, J. Y. P.; LEMES, M. A. G.; ROQUE, A. R.; KUTSCHENKO, M.; FERREIRA, R. A.; DE ABREU, M. L. T. L-arginine supplementation during the final third of gestation improves litter uniformity and physical characteristics of neonatal piglet thermoregulation. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 104, n. 2, p. 645–656, 2020.

MORRIS, S. M. Arginine: Beyond protein. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, n. 2, p. 508–512, 2006.

OKSBJERG, N.; KROGH, U.; JENSEN, J. A.; MØLLER, H. S.; RAMAEKERS, P.; RASMUSSEN, M. K.; THERKILDTSEN, M.; THEIL, P. K. Supplementation of sows with L - Arginine during gestating and lactation affects muscle traits of offspring related with postnatal growth and meat quality: From conception to consumption. **Meat Science**, v. 152, p. 58–64, 2019.

PALENCIA, J. Y. P.; LEMES, M. A. G.; GARBOSSA, C. A. P.; ABREU, M. L. T.; PEREIRA, L. J.; ZANGERONIMO, M. G. Arginine for gestating sows and foetal development: A systematic review. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 102, n. 1, p. 204–213, 2018. a.

PARDO, C. E.; BÉRARD, J.; KREUZER, M.; BEE, G. Intrauterine crowding impairs formation and growth of secondary myofibers in pigs. **Animal**, v. 7, n. 3, p. 430–438, 2013.

PICARD, B.; LEFAUCHEUR, L.; BERRI, C.; DUCLOS, M. J. Muscle fibre ontogenesis in farm animal species. **Reproduction Nutrition Development**, v. 42, n. 5, p. 415–431, 2002.

POPE, W. F.; XIE, S.; BROERMANN, D. M.; NEPHEW, K. P. Causes and consequences of early embryonic diversity in pigs. **Journal of reproduction and fertility. Supplement**, v. 40, p. 251–260, 1990.

REYNOLDS, L. P.; REDMER, D. A. Angiogenesis in the placenta. **Biology of reproduction**, v. 64, n. 4, p. 1033–1040, 2001.

ROTHSCHILD, M. F. Genetics and reproduction in the pig. **Animal Reproduction Science**, v. 42, n. 1–4, p. 143–151, 1996.

SUGDEN, M. C.; HOLNESS, M. J. Gender-specific programming of insulin secretion and action. **Journal of Endocrinology**, v. 175, n. 3, p. 757–767, 2002.

VALLET, J. L.; FREKING, B. A. Differences in placental structure during gestation associated with large and small pig fetuses. **Journal of Animal Science**, v. 85, n. 12, p. 3267–3275, 2007.

WATERLAND, R.A.; JIRTLE, R.L. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. **Nutrition**, v. 20, n. 1, p. 63–68, 2004.

WIGMORE, P. M. C.; STRICKLAND, N. C. DNA, RNA and protein in skeletal muscle of large and small pig fetuses. **Growth**, v. 47, n. 1, p. 67–76, 1983.

WU, G. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. **Amino Acids**, v. 37, n. 1, p. 153–168, 2009.

WU, G. Functional amino acids in nutrition and health. **Amino Acids**, v. 45, n. 3, p. 407–411, 2013.

WU, G. Impacts of arginine nutrition on embryonic and fetal development in mammals. **Amino Acids**, v. 45, n. 2, p. 241–256, 2013.

WU, G. Important roles for the arginine family of amino acids in swine nutrition and production. **Livestock Science**, v. 112, n. 1–2, p. 8–22, 2007. c.

WU, G. Pharmacokinetics and safety of arginine supplementation in animals. **Journal of Nutrition**, v. 137, n. 6, p. 1673–1680, 2007.

WU, G.; BAZER, F. W.; CUDD, T. A.; MEININGER, C. J.; SPENCER, T. E. Maternal nutrition and fetal development. **The Journal of nutrition**, v. 134, n. 9, p. 2169–2172, 2004.

WU, G.; BAZER, F. W.; TUO, W.; FLYNN, S. P. Unusual abundance of arginine and ornithine in porcine allantoic fluid. **Biology of reproduction**, v. 54, n. 6, p. 1261–1265, 1996. a.

WU, G.; BAZER, F. W.; WALLACE, J. M.; SPENCER, T. E. Intrauterine growth retardation: Implications for the animal sciences. **Journal of Animal Science**, v. 84, n. 9, p. 2316–2337, 2006.

WU, G.; KNABE, D.A.; KIM, S. W. Arginine nutrition in neonatal pigs. **Journal of Nutrition**, v. 134, n. 10, p. 2783–2790, 2004.

WU, G; MORRIS, S M. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. **The Biochemical journal**, v. 336, n.1, p. 1–17, 1998.

WU, X.; RUAN, Z.; GAO, Y.; YIN, Y.; ZHOU, X.; WANG, L.; GENG, M.; HOU, Y.; WU, G. Dietary supplementation with L-arginine or N-carbamylglutamate enhances intestinal growth and heat shock protein-70 expression in weanling pigs fed a corn-and soybean meal-based diet. **Amino Acids**, v. 39, n. 3, p. 831–839, 2010. b.

WU, X.; ZHANG, Y.; LIU, Z.; LI, T. J.; YIN, Y. L. Effects of oral supplementation with glutamate or combination of glutamate and N-carbamylglutamate on intestinal mucosa morphology and epithelium cell proliferation in weanling piglets. **Journal of Animal Science**, v. 90, n. 4, p. 337–339, 2012. b.

YANG, H. S.; FU, D. Z.; KONG, X. F.; WANG, W. C.; YANG, X. J.; NYACHOTI, C. M.; YIN, Y. L. Dietary supplementation with N-carbamylglutamate increases the expression of intestinal amino acid transporters in weaned Huanjiang mini-pig piglets. **Journal of Animal Science**, v. 91, n. 6, p. 2740–2748, 2013.

ZENG, X.; HUANG, Z.; ZHANG, F.; MAO, X.; ZHANG, S.; QIAO, S. Oral administration of N-carbamylglutamate might improve growth performance and intestinal function of suckling piglets. **Livestock Science**, v. 181, p. 242–248, 2015.

ZHANG, B. Effect of dietary N-carbamylglutamate levels on reproductive performance of gilts. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 49, n. 5, p. 740–745, 2014.

ZHANG, F.; ZENG, X.; YANG, F.; HUANG, Z.; LIU, H.; MA, X.; QIAO, S. Dietary N-Carbamylglutamate Supplementation Boosts Intestinal Mucosal Immunity in Escherichia coli Challenged Piglets. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, 2013.

ZHU, M. J. AMP-activated protein kinase signalling pathways are down regulated and skeletal muscle development impaired in fetuses of obese, over-nourished sheep. **Journal of Physiology**, v. 586, n. 10, p. 2651–2664, 2008.

CAPÍTULO 4

6. ARTIGO – SUPLEMENTAÇÃO DE PRECURSORES DA ARGININA PARA MATRIZES SUÍNAS NO PERÍODO DE LACTAÇÃO

Nádia de Almeida Ciriaco Gomes¹, Ana Paula Ricatto²

¹Departamento de Nutrição e Produção Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, Pirassununga, SP

²Centro Universitário UNINORTE, Rio Branco, AC

RESUMO

Este estudo fornece informações sobre o uso de L-arginina e seus precursores, N-carbamoil glutamato e L-citrulina, durante a fase de lactação de matrizes suínas. A arginina é um aminoácido essencial para leitões jovens, e apresenta-se deficiente no leite das fêmeas suínas com base nas necessidades estimadas. Este aminoácido é fundamental na fisiologia lactacional visto suas funções, como exemplo o aumento no fluxo mamário. Entretanto, ele possui algumas limitações para implementação à nível comercial. Por isso, objetivou-se neste estudo avaliar a suplementação de L-arginina e seus precursores, a fim de melhorar o peso dos leitões lactentes e o peso ao desmame. Foram utilizadas 140 matrizes comerciais suínas, de linhagem híbrida (Camborough), com ordem de parto entre dois e sete, delineadas em blocos casualizados com quatro tratamentos e 35 repetições. O período experimental compreendeu do dia do parto até o desmame com 21 dias de lactação. Os tratamentos foram: CONT: ração de lactação padrão da granja durante o período de lactação (21 dias); ARG: ração de lactação suplementada com 1,0% de L-Arginina durante o período de lactação (21 dias); NCG: ração de lactação suplementada com 0,05% de N-Carbamoil glutamato durante o período de lactação (21 dias); CIT: ração de lactação suplementada com 0,25% de L-Citrulina durante o período de lactação (21 dias). As principais descobertas desta pesquisa são: (1) maior ganho de peso diário nas leitegadas suplementadas com NCG comparado com o grupo CONT no período de 15 a 21 dias; (2) a suplementação não alterou a composição bromatológica do leite; (3) sem alterações nos parâmetros bioquímicos; (4) maiores concentrações de hormônio do crescimento nos grupos suplementados; e (5) menores concentrações de insulina nos grupos suplementados. O acréscimo de ganho de peso encontrado no período de lactação pode estar associado à maiores

ofertas de arginina no leite, como também em uma possível melhora da microbiota intestinal dos leitões, e por isso, o uso de L-arginina e N-carbamoil glutamato mostraram-se benéficos.

Palavras-chave: Lactação, L-citrulina, N-carbamoil glutamato, Nutrição aminoacídica, porcas.

6.1 INTRODUÇÃO

O progresso genético das fêmeas suínas resultou em níveis produtivos significativos, que culminaram no aumento do número de animais nascidos e, conseqüentemente, de animais desmamados. Estas alterações resultaram em aumento nas exigências metabólicas das porcas na gestação e lactação, bem como no aumento das exigências de nutrientes (TOKACH *et al.*, 2019). O aumento no tamanho da leitegada intensifica o crescimento fetal no final da gestação, aumenta a duração do parto e as necessidades de colostro e produção de leite (TOKACH *et al.*, 2019).

Na lactação, a prioridade da fêmea é sustentar a produção de leite para a leitegada, no entanto, em alguns casos esta não é alcançada somente pela ingestão voluntária da ração (TOKACH *et al.*, 2019). As necessidades aminoacídicas das porcas modernas cresceram substancialmente para apoiar a produção de leite de grandes leitegadas, assim, estudos indicam que a ingestão equilibrada de proteínas e aminoácidos essenciais são fundamentais para o desempenho da matriz e da progênie durante a lactação (PEDERSEN *et al.*, 2019; STRATHE *et al.*, 2017). Alguns aminoácidos são classificados como condicionalmente essenciais, isto é, são necessários em algumas fases da vida, e um importante exemplo a ser citado é a arginina, um aminoácido essencial para leitões jovens em crescimento.

Ela desempenha múltiplas funções no metabolismo animal, sendo substrato para a síntese de proteínas e precursora de moléculas biológicas essenciais como o óxido nítrico e as poliaminas (WU; KNABE; KIM, 2004). O óxido nítrico é um composto vasodilatador e angiogênico, que possui a função de aumentar o fluxo sanguíneo mamário e, conseqüentemente, a absorção de nutrientes mamários (REZAEI *et al.*, 2016; WU *et al.*, 2009; ZHU *et al.*, 2017). Além disso, pesquisas salientaram que a suplementação de arginina durante a gestação e lactação aumentou o crescimento da leitegada em 12%, indicando aumento na produção de leite mediante o aumento na secreção de hormônios como estrogênios, progesterona, prolactina, insulina e hormônio do crescimento (CHEW; EISENMAN; TANAKA, 1984; MATEO *et al.*, 2008; ZHU *et al.*, 2017).

Pesquisas anteriores demonstraram que os suínos neonatos possuem alta demanda de arginina para o crescimento e desenvolvimento, e paralelo a isso, o leite da fêmea suína

apresenta baixa concentração deste aminoácido (WU; KNABE; KIM, 2004). Outro ponto a ser considerado é que neonatos manifestam um declínio na síntese endógena de arginina no intestino delgado, logo, não conseguem potencializar o seu crescimento (FRANK *et al.*, 2007; KIM; MCPHERSON; WU, 2004; WU; KNABE; KIM, 2004). Em função desses fatores citados, a suplementação dietética de arginina para matrizes é uma maneira eficaz de melhorar o fornecimento desta para os leitões.

Além disso, outro ponto é abordado neste estudo, o uso de precursores de arginina. Sabe-se que ela é caracterizada por uma curta meia-vida biológica (WU *et al.*, 2007a, 2009), apresenta competição pelo mesmo sistema de transporte da lisina (WU; KNABE; KIM, 2004), tem alto catabolismo na glândula mamária (O'QUINN; KNABE; WU, 2002) e dispõe de um alto custo de aquisição (ZHANG *et al.*, 2014). Por isso, o objetivo do presente estudo foi avaliar tanto a arginina quanto os seus precursores, N-carbamoil glutamato e L-citrulina, no período de lactação de fêmeas hiperprolíficas, a fim de beneficiar o ganho de peso dos leitões, bem como melhorar o peso ao desmame.

6.2 MATERIAL E MÉTODOS

O experimento foi conduzido no período de março a abril de 2022 na Granja paraíso, granja multiplicadora do grupo Agrocere[®], situada em Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil.

Todos os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo sob o protocolo n° 8354010419.

6.2.1 Animais e Instalações

Foram utilizadas 140 matrizes comerciais suínas, de linhagem híbrida (Camborough), com ordem de parto entre dois e sete. O experimento teve início no período pré-parto, tendo as fêmeas um peso aproximado de $206 \pm 36,1$ kg.

As matrizes foram transferidas aos 110 dias de gestação do setor de gestação coletiva (G5) para o setor de maternidade (M3). O galpão M3 é composto por seis salas, com quatro linhas de sete gaiolas cada, totalizando 168 espaços para alojamento de matrizes em lactação. As fêmeas em estudo foram alojadas em gaiolas individuais e, cada linha de gaiola foi designada a um tratamento, logo, a sala de parto possuía todos os tratamentos. As gaiolas possuem um bebedouro do tipo chupeta com vazão calibrada de 2,0 L/min e um sistema de alimentação automatizado, denominado Gestal Solo[®] (JYGA Technologies, Inc). A temperatura é

controlada por um sistema de climatização automatizado por meio de pressão negativa, através de painéis evaporativos e exaustores nas laterais do galpão.

Para aclimação dos leitões, há um sistema de aquecimento por campânulas e tapetes aquecedores.

6.2.2 Delineamento experimental

Os animais foram distribuídos em um delineamento em blocos casualizados, com quatro tratamentos e 35 repetições. A distribuição foi realizada tendo como fator blocante o peso inicial e a ordem de parto, também buscou-se manter a homogeneidade nas variáveis espessura de toucinho (ET) e profundidade de lombo (PL) nos diferentes tratamentos. A unidade experimental considerada foi a fêmea e sua respectiva leitegada. O período experimental compreendeu do dia do parto até o desmame com 21 dias de lactação. Os tratamentos foram: CONT: ração de lactação padrão da granja durante o período de lactação (21 dias); ARG: ração de lactação suplementada com 1,0% de L-Arginina durante o período de lactação (21 dias); NCG: ração de lactação suplementada com 0,05% de N-Carbamoil glutamato durante o período de lactação (21 dias); CIT: ração de lactação suplementada com 0,25% de L-Citrulina durante o período de lactação (21 dias).

6.2.3 Alimentação

Na entrada da maternidade, todas as fêmeas foram registradas no sistema Gestal Solo[®], com a sua identificação (*botton*), ordem de parto, curva de alimentação e data de gestação. No período anterior ao parto, estas fêmeas foram alimentadas com ração de gestação comumente utilizada na granja e, após o início do parto, elas entraram no protocolo experimental recebendo ração suplementada e de maneira *ad libitum*. As curvas de alimentação foram calibradas de acordo com a ordem de parto, e podiam ser alteradas de acordo com o estímulo individual de cada fêmea, para que assim elas se alimentassem de forma à vontade. O consumo de ração foi registrado diariamente através do sistema. As dietas estão apresentadas na tabela 24.

Tabela 24. Composição centesimal e valores calculados das dietas nos quatro tratamentos utilizados no experimento.

Ingredientes (%)	Lactação			
	CONT	ARG	NCG	CIT
Milho	58,50	56,50	56,50	56,50
Farelo de soja 46%	27,50	27,50	27,50	27,50
Açúcar	4,00	4,00	4,00	4,00
Energilac - PTM	5,00	5,00	5,00	5,00

MP Conc Teste Lac Amino	2,00	2,00	2,00	-2,00
Núcleo Nova Avant Repr 3% ¹	3,00	3,00	3,00	3,00
Concentrado Teste ARG 2% ²	-----	2,00	-----	-----
Concentrado Teste NCG 2% ³	-----	-----	2,00	-----
Concentrado Teste CIT 2% ⁴	-----	-----	-----	2,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00
Valores Calculados				
Energia metabolizável, kcal/kg	3342	3345	3342	3335
Proteína Bruta, (%)	18,87	20,78	18,86	18,84
Extrato Etéreo, (%)	3,74	3,70	3,73	3,73
Matéria Seca, (%)	88,85	88,97	88,81	88,63
Fibra Bruta, (%)	2,45	2,44	2,46	2,46
Fibra em Detergente Ácido, (%)	4,86	4,81	4,84	4,84
Fibra em Detergente Neutro, (%)	11,74	11,53	11,62	11,60
Celulose, (%)	2,98	2,96	2,98	2,97
Matéria Mineral, (%)	5,54	5,53	5,54	5,54
Ca Total, (%)	0,88	0,88	0,88	0,88
P Total, (%)	0,50	0,50	0,50	0,50
P Disponível, (%)	0,40	0,40	0,40	0,40
Fitase, FTU/g	0,50	0,50	0,50	0,50
Lisina Digestível, (%)	1,12	1,12	1,12	1,12
Metionina Digestível, (%)	0,50	0,49	0,50	0,50
Met+Cis Digestível, (%)	0,75	0,75	0,75	0,75
Treonina Digestível, (%)	0,82	0,82	0,82	0,82
Triptofano Digestível, (%)	0,21	0,21	0,21	0,21
Arginina Digestível, (%)	1,13	2,11	1,13	1,13
Valina Digestível, (%)	0,92	0,91	0,92	0,92
Isoleucina Digestível, (%)	0,71	0,71	0,71	0,71
Sódio, (%)	0,25	0,25	0,25	0,25
Carbamoil glutamato, (%)	-----	-----	0,05	-----
Citrulina	-----	-----	-----	0,25
Análise Bromatológica				
Matéria seca, MS, (%)	89,27	89,35	89,42	89,30
Matéria mineral, MM, (%) dcdxd cx c xd	6,47	6,29	7,04	6,74
Extrato etéreo, EE, (%)	2,30	2,60	2,57	2,61
Proteína bruta, PB, (%)	17,76	23,58	18,66	18,92
Cálcio, Ca, (%)	0,46	0,54	0,52	0,62
Fósforo, P, (%)	0,30	0,35	0,33	0,40

¹Núcleo Nova Avant Reprodução 3%, Agroceres Multimix[®]: Cr (0,20 mg), Fe (120,00 mg), Zn (144,00 mg), Cu (103,95 mg), I (1,80 mg), Se (0,63 mg), vit. A (10,00 U.I), vit. D3 (3,38 U.I), vit. E (50,01 U.I), vit. K (3,30 mg), vit. B1 (2,20 mg), vit. B2 (4,00), vit. B6 (2,20 mg), vit. B12 (25,01 mcg), vit. B3 (35,01 mg), vit. B5 (20,00 mg), vit. B9 (1,50 mg), vit. B7 (0,50 mg), colina (0,60 g), antioxidante (18,85 mg). ²Concentrado com adição de L-arginina 2%, Agroceres Multimix[®]: Cr (0,20 mg), Fe (120,00 mg), Zn (144,00 mg), Cu (103,95 mg), I (1,80 mg), Se (0,63 mg), vit. A (10,00 U.I), vit. D3 (3,38 U.I), vit. E (50,01 U.I), vit. K (3,30 mg), vit. B1 (2,20 mg), vit. B2 (4,00), vit. B6 (2,20 mg), vit. B12 (25,01 mcg), vit. B3 (35,01 mg), vit. B5 (20,00 mg), vit. B9 (1,50 mg), vit. B7 (0,50 mg), colina (0,60 g), antioxidante (18,85 mg). ³Concentrado com adição de N-carbamoil glutamato 2%, Agroceres Multimix[®]: Cr (0,20 mg), Fe (120,00 mg), Zn (144,00 mg), Cu (103,95 mg), I (1,80 mg), Se (0,63 mg), vit. A (10,00 U.I), vit. D3 (3,38 U.I), vit. E (50,01 U.I), vit. K (3,30 mg), vit. B1 (2,20 mg), vit. B2 (4,00), vit. B6 (2,20 mg), vit. B12 (25,01 mcg), vit. B3 (35,01 mg), vit. B5 (20,00 mg), vit. B9 (1,50 mg), vit. B7 (0,50 mg), colina (0,60 g), antioxidante (18,85 mg). ⁴Concentrado com adição de L-citulina 2%, Agroceres Multimix[®]: Cr (0,20 mg), Fe (120,00 mg), Zn (144,00 mg), Cu (103,95 mg), I (1,80 mg), Se (0,63 mg), vit. A (10,00 U.I), vit. D3 (3,38 U.I), vit. E (50,01 U.I), vit. K (3,30 mg), vit. B1 (2,20 mg), vit. B2 (4,00), vit. B6 (2,20 mg), vit. B12 (25,01 mcg), vit. B3 (35,01 mg), vit. B5 (20,00 mg), vit. B9 (1,50 mg), vit. B7 (0,50 mg), colina (0,60 g), antioxidante (18,85 mg).

6.2.4 Variáveis analisadas

6.2.4.1 Desempenho

6.2.4.1.1 Matrizes

O período experimental iniciou-se na transferência das fêmeas da gestação para a maternidade, com a realização da primeira pesagem (peso inicial) dos animais, juntamente com a mensuração do escore de condição corporal através do *caliper* (CAL) e a ultrassonografia de carcaça, aferindo espessura de toucinho (ET) e profundidade de lombo (PL). A pesagem foi realizada em uma balança eletrônica e as medidas de ET e PL foram realizadas com um ultrassom modelo KAIXIN KX2000G[®] (VET Chison, China). O escore de condição corporal foi mensurado com um CAL, disposto na altura da última costela entre os ossos da coluna vertebral, assim, a leitura determinava o animal como magro, ideal ou gordo. Para as aferições de ET e PL procedeu-se dispondo o transdutor linear cinco centímetros lateralmente à linha dorsal na altura da décima costela (ponto P2). Ao desmame, foram realizadas nas matrizes as mesmas mensurações do início do experimento, como pesagem, ET, PL e CAL.

6.2.4.1.2 Leitões

Ao nascimento, foram contabilizados todos os leitões vivos, natimortos e mumificados. Após 24 horas do parto, realizou-se a uniformização dos leitões vivos entre as fêmeas do mesmo tratamento, sendo uma equalização de 12 a 13 leitões por matriz. Em seguida, iniciou-se a pesagem individual de todos os leitões no dia zero (pós uniformização), posteriormente no sete, 14 e 21. O desmame foi fixo, sendo 21 dias para todos os leitões. Estes não receberam ração e/ou suplementação durante a fase de lactação.

6.2.4.2 Produção de leite

A estimativa da produção de leite foi dada a partir da equação proposta por Noblet & Etienne (1989), referente ao número e desempenho das leitegadas, sendo:

$$PL = 2,50 \times GPD \text{ (g/dia/leitão)} + 80,2 \times \text{peso vivo inicial (kg leitão-1)} \times n^{\circ} \text{ de leitões} + 7.$$

6.2.4.3 Análise do leite

Foram coletadas 60 mL de leite das fêmeas aos segundo e 12° dia de lactação, para a avaliação da sua composição bromatológica. As matrizes selecionadas para coleta foram as mesmas escolhidas para a coleta de sangue. Antes da colheita, os leitões foram separados das respectivas mães por 60 minutos, e então foi aplicado 1 mL de Ocitocina na veia marginal da orelha das fêmeas, a fim de estimular a ejeção do leite. As amostras foram obtidas uma hora após a alimentação e advindas de oito glândulas produtivas (quatro de cada lado). Todas as amostras foram identificadas e armazenadas a -20°C para posterior análise. As variáveis avaliadas foram: gordura, proteína, lactose, sólidos totais, extrato seco desengordurado, análise de caseína e análise de porcentagem de caseína na proteína total (PCAS).

A metodologia empregada para mensuração das variáveis foi a Espectroscopia Infravermelha, em que se baseia na capacidade de grupos químicos específicos dos compostos do leite absorverem a radiação infravermelha com diferentes comprimentos de ondas, como gordura, lactose e proteína (BIGGS et al., 1987).

6.2.4.4 Análises sanguíneas

6.2.4.4.1 Variáveis Bioquímicas

Aos 110° dias de gestação e aos 13 dias de lactação foram coletadas amostras de sangue de 12 fêmeas por tratamento. As escolhas das matrizes foram determinadas de acordo com o peso médio de cada tratamento, ou seja, a fêmea coletada foi a mais próxima do peso médio do respectivo tratamento. Todas foram imobilizadas na sua gaiola com o auxílio de um laço de contenção. O sangue foi coletado através da punção da veia jugular na quantidade de dez mililitros. Após, as amostras foram centrifugadas por 15 minutos a 1500 × g para obtenção dos soros sanguíneos, dispostos posteriormente em microtubos de 2 mL e armazenados a -20°C. Para as variáveis de parâmetros sanguíneos foram analisadas: glicose, fósforo, triglicerídeos, ureia, creatinina; ácidos graxos não esterificados; insulina, IGF-1 e hormônio do crescimento.

As variáveis bioquímicas (glicose, fósforo, triglicerídeos, ureia e creatinina) foram processadas em um analisador bioquímico automático (SX-260 Sinnova Healthcare®). Este equipamento possibilita a dosagem de enzimas, proteínas e substratos dos fluídos corporais através do método de colorimetria.

A dosagem de glicose foi realizada através do Teste Enzimático Colorimétrico, em que a glicose é oxidada enzimaticamente pela Glicose Oxidase. O Peróxido de Hidrogênio, em presença da Peroxidase, reage com a 4-Aminoantipirina e o Fenol, gerando um cromógeno vermelho cereja, em que a intensidade de cor é proporcional à concentração de glicose na amostra. O fósforo foi mensurado através do Teste UV de Ponto Final, que demonstra a concentração do mesmo mediante a intensidade de cor, que foi desenvolvida por meio da reação do Fósforo inorgânico com o Molibdato em meio ácido, formando o Fosfomolibdato. A concentração de triglicerídeos foi calculada através do Teste Enzimático Colorimétrico, em que o Peróxido de Hidrogênio, a 4 Aminoantipirina e p-Clorofenol, na presença de Peroxidase, formam um composto de coloração cereja, e sua intensidade relaciona-se a concentração de triglicerídeos. A ureia foi mensurada pelo Teste Cinético, sendo hidrolisada em NH_3 e CO_2 pela Urease e, a oxidação de NADH a NAD^+ medida pela diminuição de absorvância é correspondente à concentração de ureia na amostra. A mensuração de creatinina deu-se pelo Teste Cinético Colorimétrico, em que a creatinina reage com o Picrato Alcalino no meio tamponado, formando um cromógeno cuja absorvância é equivalente à concentração de creatinina.

Todos as amostras sanguíneas foram submetidas aos kits bioquímicos da Quibasa-Bioclin® (Quibasa – Química Básica Ltda, MG, Brasil), sendo: (1) glicose: Glicose Bioclin K117-2, (2) fósforo: Fósforo UV Bioclin BIO200, (3) triglicerídeos: Triglicerídes Bioclin K117-2, (4) ureia: Ureia UV Bioclin K056-1 e (5) creatinina: Creatinina Automação Bioclin K222-1.

6.2.4.4.2 Variáveis Hormonais

As amostras foram analisadas no Laboratório de Fisiologia Animal (Lafa/ZAB) da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo, com sede no Campus Fernando Costa, Pirassununga, SP.

Os perfis hormonais foram mensurados por um leitor de ELISA através de espectrofotometria (Multiscan MS Labsystem®). A dosagem de insulina foi quantificada através do *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit for Insulin* (INS, Cloud-Clone Corp.®, USA) um teste espécie-específico que utiliza a técnica de imunoensaio enzimático por inibição

competitiva, em que há uma reação entre a insulina marcada com biotina e a insulina não marcada (padrões e/ou amostras) com o anticorpo pré-revestido específico para insulina. Posterior a incubação, o conjugado não ligado foi removido da placa por lavagem, e em seguida adicionou-se Avidina conjugada com Peroxidase de Rábano em cada poço da placa. A quantidade do conjugado de Peroxidase de Rábano é inversamente proporcional à quantidade de insulina na amostra, sendo identificada através da intensidade de cor resultante. A quantificação do Hormônio do Crescimento (GH) e de IGF-1 também foram realizadas através de testes espécie-específico, *Porcine GH (Growth Hormone) Elisa Kit* (FineTest, Fine Bio Tech[®], Wuhan, China) e *Porcine IGF-1 (Insulin Like Growth Factor 1) Elisa Kit* (FineTest, Fine Bio Tech[®], Wuhan, China), respectivamente. Ambos foram fundamentados na tecnologia de ensaio de imunoabsorção enzimática com o método sanduíche, diferenciando as faixas de leitura. Nesta técnica o anticorpo de captura foi pré-revestido na placa e o anticorpo conjugado com biotina foi utilizado como anticorpo de detecção. Após a incubação, os conjugados não ligados foram retirados através da lavagem, e posteriormente, foi adicionado o anticorpo de detecção biotinilado para se ligar ao antígeno conjugado no anticorpo revestido. Depois, incluiu-se a Estreptavidina – HRP e, seguidamente, os substratos TMB (Tetrametilbenzidina), que são catalisados por HRP e formaram um produto com coloração azul, que logo em seguida transformaram-se em uma coloração amarela mediante a ação da solução de parada ácida. A mensuração de Ácidos Graxos não Esterificados (NEFA) foi feita através do kit NEFA (Non-Esterified Fatty Acids) Assay (Randox Laboratories Ltd. [®], Crumlin, County Antrim, Northern Ireland), baseado no método colorimétrico.

6.2.4.5 Análise bromatológica

Foram coletadas amostras de ração de todos os tratamentos para análise de matéria seca (MS), matéria mineral (MM), proteína bruta (PB), teores de cálcio (Ca), fósforo (P) e extrato etéreo (EE). Todas as amostras foram processadas no Laboratório Multiusuário de Nutrição Animal e Bromatologia (LMNAB/VNP) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, com sede no Campus Fernando Costa, Pirassununga, SP.

Inicialmente, os pellets foram triturados por um moinho analítico (Ika A11 Basic Mill[®]), resultando em um material farelado adequado para processamento das análises. Todas as análises foram fundamentadas nas metodologias descritas pela Association of Official Analytical Chemists (AOAC, 1995) e pela Análise de Alimentos, Métodos Químicos e Biológicos (SILVA, 1981). Para a quantificação de MS foram pesadas em uma balança analítica amostras de dois gramas de cada amostragem de ração e, prontamente, estas foram dispostas

em uma estufa de 103 a 105°C (Fanem 315[®], São Paulo, Brasil) durante quatro horas. Após o período mencionado, as amostras passaram 60 minutos em um dessecador para maior precisão da análise. Ao final, elas foram pesadas novamente e, por diferença de peso, encontrou-se o valor de MS. Foram reutilizadas as mesmas amostras de MS para a mensuração de MM, sendo estas colocadas em um forno tipo mufla a 500° C (Marconi MA385/3[®], Piracicaba, Brasil) durante quatro horas para incineração. Em seguida, esperou-se abaixar a temperatura do forno a 120°C para retirada das amostras, e assim como a análise anterior, as amostras incineradas foram para o dessecador por 60 minutos. Posteriormente, elas foram novamente pesadas e subtraídas do peso inicial pré-incineração, obtendo-se o valor da MM. Na análise de PB, foram pesados 100 miligramas de amostra, que posteriormente foram submetidas a um processo de digestão com 1g de uma mistura de sulfato de sódio e sulfato de cobre (9:1), juntamente com 3mL de ácido sulfúrico concentrado. Em seguida, após a digestão, foram adicionados 35mL de água destilada. Em um segundo recipiente, foram adicionados 10mL de ácido bórico a 5%, juntamente com três a quatro gotas de indicador misto (vermelho de metila 0,2% e azul de metileno 2%). Este recipiente foi introduzido no aparelho destilador de MICRO-KJEDAHN[®] e adicionado 15mL de solução de hidróxido de sódio 50%, neste procedimento de destilação foram coletados 100mL da solução final. Após isso, procedeu-se com a titulação do destilado com ácido clorídrico a 0,02N e fator de correção 0,9622. Para a quantificação de PB, utilizou-se a constante de 6,25, visto que, as moléculas de proteínas contem em média 16% de nitrogênio. A mensuração da porcentagem de EE foi realizada através do extrator Ankon[®], com amostras de 1,5 a 2,0g. Inicialmente estas amostras foram pesadas e levadas para a estufa 103 a 105°C por três horas, logo após, foram dispostas por 60 minutos no dessecador. Em seguida, foram pesadas novamente e colocadas no extrator com Éter de Petróleo. Depois do processamento, elas foram novamente para o dessecador, e por fim, pesadas mais uma vez. A quantificação se deu através da diferença dos pesos. Para a mensuração de Ca e P foram feitas soluções minerais através dos resíduos da MM juntamente com 20 mL de ácido clorídrico, e estas soluções foram submetidas a técnica de Espectrometria de emissão óptica com plasmas indutivamente acoplado (ICP EOS). A análise de Ca foi realizada com uma curva de 393.366nm e de P com 177.499nm.

6.2.4.6 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software estatístico SAS versão 9.4 (Statistical Analysis System, SAS/STAT, SAS Institute Inc., Cary, NC). Os dados foram testados quanto à normalidade pelo Teste de Shapiro-Wilk e transformados quando não seguiam

uma distribuição normal através do procedimento RANK do SAS (SAS Inst. Inc., Cary, NC). O efeito dos tratamentos foi analisado por ANOVA (Analysis of Variance) utilizando o procedimento MIXED do SAS (SAS Inst. Inc., Cary, NC). Aplicou-se um modelo linear misto, com os tratamentos como efeito fixo e, ordem de parto (OP) como efeito aleatório, sendo:

$$Y = \mu + T_i + OP_j + E_{ij}$$

Onde: Y é uma observação na unidade, μ é a média geral, T_i é o efeito do tratamento, OP_j é o efeito do bloco e E_{ij} é o erro.

Para comparação das médias foi utilizado o Teste de Tukey para os dados que seguiram distribuição normal e o Teste de Dunn para os dados não-paramétricos. O nível de significância considerado foi de 5%.

6.3 RESULTADOS

6.3.1 Desempenho das matrizes

A suplementação da arginina e seus precursores não influenciou o peso final das matrizes durante o período de lactação ($P > 0,05$) (tabela 25). A variável PL também não demonstrou influência dos tratamentos ($P > 0,05$) (tabela 27). Contudo, para a variável ET constatou-se a influência de um dos precursores da arginina, o grupo CIT, demonstrando um valor de 12,33 mm no desmame ($P = 0,045$), os demais grupos se igualaram estatisticamente (tabela 26). A medida de CAL demonstrou diferenças significativas entre os grupos, sendo o grupo NCG superior aos outros três grupos, tendo como medida de caliper ao desmame um valor de 9,82 ($P = 0,037$), 13,13% superior ao grupo controle (tabela 28).

Tabela 25. Valores médios de peso corporal de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no período de lactação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
N	35	35	36	35			
PV das matrizes ao início, kg	268,4	270,1	269,3	270,9	13,85	11,92	0,952
Peso final, desmame, kg	232,7	233,8	240,8	229,1	16,24	12,08	0,216
Diferença de peso, %	-13,23	-13,79	-10,57	-15,28	-66,06	1,68	0,201

CONT: Ração lactação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração lactação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil na ração lactação; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração lactação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média; PV: Peso vivo.

Tabela 26. Valores médios de espessura de toucinho de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no período de lactação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
N	35	35	36	35			
ET inicial, mm	16,32	15,85	16,95	15,24	24,83	0,70	0,318
ET final, desmame, mm	13,46 ^{AB}	12,93 ^{AB}	14,34 ^A	12,33 ^B	24,83	0,67	0,045
Diferença ET, %	-16,26	-15,81	-12,53	-18,52	115,57	3,83	0,574

CONT: Ração lactação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração lactação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil na ração lactação; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração lactação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média; Médias seguidas por letras maiúsculas diferem pelo teste de Tukey com $P < 0,05$; ET: Espessura de toucinho.

Tabela 27. Valores médios de profundidade de lombo de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no período de lactação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
N	35	35	36	35			
PL inicial, mm	71,25	72,54	75,35	72,49	13,55	1,70	0,348
PL final, desmame, mm	60,31	64,01	62,69	62,45	15,58	2,28	0,373
Diferença de PL, %	-15,27	-11,54	-17,10	-13,59	78,54	2,72	0,145

CONT: Ração lactação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração lactação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil na ração lactação; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração lactação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média; PL: Profundidade de lombo.

Tabela 28. Valores médios de caliper de fêmeas suplementadas com os aditivos nutricionais no período de lactação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
N	35	35	36	35			
CAL inicial	9,89	10,24	11,23	11,24	20,45	0,41	0,130
CAL desmame,	8,68 ^{ab}	8,28 ^b	9,82 ^a	8,98 ^{ab}	29,97	0,65	0,037
Diferença CAL, %	-12,16	-19,19	-12,30	-20,94	111,32	5,14	0,100

CONT: Ração lactação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração lactação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil na ração lactação; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração lactação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média; Médias seguidas por letras minúsculas diferem pelo teste de Dunn com $P < 0,05$; CAL: Caliper.

6.3.2 Desempenho dos leitões

Quanto ao desempenho dos leitões, não foi observada diferença significativa em relação ao peso aos sete dias de vida (tabela 29). Entretanto, evidenciou-se efeito dos tratamentos na variável GPD de leitegada no período de 0 a 7 dias, em que o grupo CIT demonstrou um ganho de peso inferior comparado aos outros grupos ($P=0,037$). Na segunda semana de vida dos leitões (14 dias), não foram encontrados efeitos dos tratamentos no peso individual, peso de leitegada e GPD 7-14 ($P>0,05$). Entretanto, na última semana, a suplementação causou efeito sobre o

GPD de leitão no período de 15 a 21 dias, demonstrando um aumento de ganho de peso diário no grupo NCG comparado ao grupo controle, sendo 14,23% superior ($P=0,016$). Concomitante a isso, também foram encontradas diferenças estatísticas no GPD de leitegada 15-21 dias, o efeito foi demonstrado entre os tratamentos NCG e CIT, tendo o grupo NCG um valor de 15,75% superior ao grupo CIT no ganho de peso diário ($P=0,034$). Ao analisar a fase de lactação inteira, 0 a 21 dias, foram encontrados efeitos sobre o GPD de leitegada nos tratamentos NCG e CIT, tendo como valor 2,964 kg e 2,612 kg, respectivamente. Este dado demonstra que o grupo NCG foi superior em 13,47% comparado ao CIT ($P=0,049$), todavia, ele se equipara estatisticamente ao grupo CONT e ao ARG (tabela 29).

Tabela 29. Valores médios de desempenho durante a fase de lactação de leitões e leitegadas advindos de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no período de lactação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
Peso inicial leitão, kg	1,544	1,539	1,513	1,498	23,05	0,07	0,896
Peso inicial leitegada, kg	20,57	20,87	20,31	20,18	22,75	1,01	0,978
CV inicial, %	14,95	15,88	16,34	14,33	37,76	1,06	0,447
Peso leitão 7 dias, kg	2,810	2,881	2,843	2,709	18,49	0,11	0,572
Peso leitegada 7 dias, kg	34,39	36,34	35,75	32,17	22,28	1,62	0,154
CV 7 dias, %	16,90	16,58	17,15	15,97	33,65	1,13	0,542
GPD leitão, 0-7 dias, kg	0,184	0,190	0,190	0,172	26,00	0,01	0,419
GPD leitegada, 0-7 dias, kg	1,992 ^{AB}	2,207 ^A	2,245 ^A	1,729 ^B	39,46	0,14	0,037
Peso leitão 14 dias, kg	4,716	4,750	4,802	4,654	14,73	0,16	0,753
Peso leitegada 14 dias, kg	55,81	58,60	58,11	53,98	20,37	2,61	0,317
CV 14 dias, %	16,27	16,56	16,92	14,83	36,42	1,26	0,129
GPD leitão, 8-14 dias, kg	0,269	0,271	0,279	0,278	17,65	0,01	0,817
GPD leitegada, 8-14 dias, kg	3,080	3,236	3,241	3,130	25,27	0,17	0,668
Peso leitão 21 dias, kg	6,529	6,719	6,904	6,595	13,46	0,20	0,232
Peso leitegada 21 dias, kg	77,47	82,56	82,44	74,96	18,57	3,08	0,099
CV 21 dias, %	16,06	15,94	16,01	14,41	36,80	1,12	0,345
GPD leitão, 15-21 dias, kg	0,260 ^B	0,280 ^{AB}	0,297 ^A	0,277 ^{AB}	17,19	0,01	0,016
GPD leitegada, 15-21 dias, kg	3,084 ^{AB}	3,383 ^{AB}	3,439 ^A	2,971 ^B	23,03	0,13	0,034
Diferença CV, 0-21 dias, %	0,113	0,051	0,054	0,035	553,23	0,06	0,785
GPD leitão, 0-21 dias, kg	0,238	0,246	0,256	0,243	768,09	0,01	0,118
GPD leitegada, 0-21 dias, kg	2,709 ^{AB}	2,933 ^{AB}	2,964 ^A	2,612 ^B	13,99	0,12	0,049

CONT: Ração lactação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração lactação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil na ração lactação; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração lactação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média; Médias seguidas por letras maiúsculas diferem pelo teste de Tukey com $P < 0,05$; GPD: Ganho de peso diário.

A variável mortalidade não sofreu efeito dos tratamentos ($P > 0,05$) (tabela 30).

Tabela 30. Valores médios de mortalidade durante a fase de lactação de leitões advindos de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no período de lactação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
Mortalidade, 0-7 dias, %	8,35	6,96	5,60	12,25	121,15	1,73	0,053
Mortalidade, 8-14 dias, %	2,52	1,97	3,36	2,05	250,49	1,12	0,755
Mortalidade, 15-21 dias, %	0	0,3113	0,904	1,7442	21,58	0,91	0,329
Mortalidade, 0-21 dias, %	10,21	9,31	10,31	15,87	97,38	1,98	0,073

CONT: Ração lactação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração lactação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil na ração lactação; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração lactação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média.

6.3.3 Produção de leite

A suplementação da arginina e seus precursores não influenciou as variáveis produção de leite aos sete e 21 dias de lactação, bem como o consumo de leite na primeira semana de vida ($P>0,05$) (tabela 31).

Tabela 31. Valores médios de produção e consumo de leite na fase de lactação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
Produção de leite, 7 dias	71,08	71,06	70,99	70,96	1,31	0,19	0,890
Consumo de leite, 0-7 dias, g/d	317,21	317,22	317,22	317,20	0,02	0,01	0,436
Produção de leite, 21 dias	131,37	130,92	129,65	127,77	21,76	6,01	0,893

CONT: Ração lactação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração lactação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil na ração lactação; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração lactação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média.

6.3.4 Análise bromatológica do leite

A composição bromatológica do leite das fêmeas na lactação não foi influenciada pela suplementação da arginina e seus precursores ($P>0,05$) (tabela 32).

Tabela 32. Valores médios dos compostos do leite advindos de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no período de lactação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
Gordura, %	7,43	7,31	7,49	8,29	14,15	0,31	0,131
Proteína, %	5,07	5,03	5,09	5,08	6,29	0,1	0,859
Lactose, %	5,63	5,81	5,65	5,63	4,56	0,08	0,303
Sólidos totais, %	19,70	19,61	19,78	20,63	5,62	0,33	0,116
Extrato seco desengordurado, %	12,26	12,30	12,29	12,34	2,68	0,1	0,960
Caseína, %	4,06	4,05	4,09	4,11	8,25	0,1	0,886
PCAS, %	80,03	80,53	80,16	80,84	2,55	0,63	0,797

CONT: Ração lactação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração lactação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil na ração lactação; CIT: Suplementação de

0,25% de L-Citrulina na ração lactação; PCAS: Porcentagem de caseína na proteína total; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média.

6.3.5 Análises sanguíneas

6.3.5.1 Análises bioquímicas

Não foram demonstradas diferenças significativas para as variáveis sanguíneas na primeira coleta, bem como na segunda coleta ($P>0,05$) (tabela 33).

Tabela 33. Valores médios de parâmetros sanguíneos bioquímicos de amostras advindas de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no período de lactação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
1° Coleta – 110° dia de gestação							
Glicose, mg/dL	70,83	71,82	65,18	64,00	37,04	7,76	0,842
Triglicerídeos, mg/dL	100,25	61,91	82,73	78,54	105,2	26,3	0,810
Ureia, mg/dL	27,42	29,64	29,91	25,69	21,46	1,79	0,273
Creatinina, mg/dL	2,43	2,39	2,32	2,47	16,47	0,12	0,835
Fósforo, mg/dL	6,68	5,93	5,78	6,21	14,76	0,26	0,073
2° Coleta – 13° dia de lactação							
Glicose, mg/dL	86,18	81,57	82,38	71,67	27,82	8,45	0,462
Triglicerídeos, mg/dL	35,18	40,57	38,75	35,75	31,32	4,5	0,742
Ureia, mg/dL	38,18	47,00	42,88	36,58	25,48	3,73	0,134
Creatinina, mg/dL	2,25	2,00	1,89	1,96	16,14	0,12	0,064
Fósforo, mg/dL	5,16	5,34	5,31	5,13	19,51	0,40	0,963

CONT: Ração lactação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração lactação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil na ração lactação; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração lactação; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média.

6.3.5.1 Análises hormonais

Assim como nas variáveis bioquímicas, as variáveis hormonais também foram coletadas em dois tempos distintos na fase de lactação. Na primeira coleta a variável que apresentou diferença estatística foi o hormônio do crescimento (GH) ($P=0,007$) (tabela 34). Os tratamentos ARG, NCG e CIT não demonstraram diferenças entre si, e o tratamento CIT também não se mostrou diferente estatisticamente comparado ao grupo CONT. Entretanto, os grupos ARG e NCG se diferiram do grupo CONT, tendo níveis superiores comparado ao tratamento não suplementado — um valor de 56,15% superior no grupo ARG em contraste com o CONT e, um valor de 47,62% superior no grupo NCG frente ao CONT. As outras variáveis não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos. Na segunda coleta, a diferença evidenciada foi na variável insulina, em que os grupos CONT, NCG e CIT demonstraram diferenças

estatísticas ($P=0,0003$) (tabela 34). O nível de insulina no grupo CONT foi 32,36% superior comparado ao grupo NCG, e 43,00% superior confrontado ao CIT. O grupo CONT e ARG se igualaram estatisticamente. As demais variáveis da segunda coleta não evidenciaram diferenças estatísticas ($P>0,05$).

Tabela 34. Valores médios de parâmetros sanguíneos hormonais de amostras advindas de fêmeas suplementadas com aditivos nutricionais no período de lactação.

Variáveis	Tratamentos				CV, %	EPM	Valor de P
	CONT	ARG	NCG	CIT			
1° Coleta – 110° dia de gestação							
Insulina (col.1), pg/mL	245,22	250,25	303,26	251,68	41,82	31,9382	0,480
GH (col. 1), pg/mL	545,3 ^B	851,5 ^A	805,00 ^A	770,71 ^{AB}	35,69	73,5532	0,007
IGF-1 (col.1), ng/mL	11,3958	11,9709	12,6936	10,0585	57,29	2,0249	0,639
NEFA, mmol/L	0,8433	0,8638	0,7864	0,986	72,95	0,1975	0,682
2° Coleta – 13° dia de lactação							
Insulina (col. 2), pg/mL	315,9 ^A	263,3 ^{AB}	238,66 ^B	220,9 ^B	23,15	18,0572	0,0003
GH (col.2), pg/mL	730,37	872,21	807,9	776,82	28,82	87,3307	0,641
IGF-1 (col.2), ng/mL	5,8345	6,1886	4,7138	6,8483	130,20	3,0565	0,939

CONT: Ração lactação padrão considerado o grupo controle; ARG: Suplementação de 1,0% de L-Arginina na ração lactação; NCG: Suplementação de 0,05% de N-Carbamoil na ração lactação; CIT: Suplementação de 0,25% de L-Citrulina na ração lactação; GH: Hormônio do crescimento; IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; NEFA: Ácidos graxos não esterificados; CV: Coeficiente de variação; EPM: Erro padrão da média; Médias seguidas por letras maiúsculas diferem pelo teste de Tukey com $P < 0,05$.

6.4 DISCUSSÃO

A lactação é determinada por várias adaptações que permitem um fornecimento contínuo de metabólitos à glândula mamária para síntese do leite (BURNOL; LOIZEAU; GIRARD, 1990). Segundo MEPHAM (1982), os aminoácidos livres no sangue compõem os principais precursores das proteínas no leite, e a disponibilidade deles para o sistema mamário é essencial para a produção deste. No entanto, fatores como o fluxo sanguíneo e a regulação do sistema de transporte podem interferir a taxa de absorção nas células mamárias (TROTIER; SHIPLEY; EASTER, 1997). A arginina, como precursora da síntese de óxido nítrico, pode promover a lactogênese por meio do aumento da angiogênese e do fluxo sanguíneo para as glândulas mamárias (MEIJER *et al.*, 1985; MEININGER; WU, 2002; MORRIS, 2009). Estudos demonstraram que a suplementação dietética de arginina aumenta a produção de leite de porcas (MATEO *et al.*, 2008), vacas (CHEW; EISENMAN; TANAKA, 1984) e melhora o crescimento de leitões lactantes, independente da paridade (MATEO, 2011).

Entretanto, a quantidade de arginina absorvida pela glândula mamária ultrapassa a quantidade secretada no leite, ou seja, há um extenso catabolismo de arginina por este órgão, e

isto significa que a glândula mamária das fêmeas suínas retém aminoácidos específicos acima dos requisitos para a síntese de proteínas no leite. TROTTIER *et al.* (1997) sugeriram que esta retenção pode ser correlacionada a uma necessidade específica a nível celular mamário, ou seja, os aminoácidos são biologicamente exigidos pela glândula mamária. De acordo com a pesquisa coordenada por O'QUINN; KNABE e WU, (2002), o fornecimento de arginina para fêmeas lactantes não resultou em aumento na entrega aos leitões, isto porque há um extenso catabolismo de arginina pelas glândulas mamárias. Mediante a isso, o leite da porca é deficiente em arginina e não atende as necessidades estimadas pelos leitões (WU *et al.*, 2000). Tais informações estão em concordância com o que foi relatado por KIM *et al.* (2009a), de que as fêmeas suínas necessitam de maiores quantidades de arginina e leucina no final da gestação para os tecidos mamários e tecidos parenquimatosos fetais.

A taxa de crescimento no período pré-desmame tem alta correlação com o desempenho no período pós-desmame e no rendimento de carne (KLINDT, 2003). Os leitões podem não atingir sua máxima eficiência no crescimento devido à produção limitada de leite, fornecimento inadequado de aminoácidos essenciais e energia, e também ao sistema gastrointestinal subdesenvolvido e imunodeficiente (KIM; MCPHERSON; WU, 2004; WILSON, 1974). A arginina faz-se necessária neste período de crescimento exponencial dos leitões, se tornando um aminoácido condicionalmente essencial. A necessidade desta é de pelo menos 2,7 gramas/dia para um leitão de 7 dias de idade (2,5 kg) ganhando 200 gramas de peso corporal por dia (LI *et al.*, 2023). No entanto, como já mencionado, o leite da porca é deficiente em arginina, sendo inferior a 1,01 gramas por dia (WU; KNABE; KIM, 2004).

A suplementação dietética de arginina na gestação e na lactação aumentou o crescimento da leitegada em 12%, indicando um aumento na produção de leite (MATEO *et al.*, 2008; ZHU *et al.*, 2017). Isto porque ela é o único precursor endógeno do óxido nítrico (ON), um composto vasodilatador e angiogênico, logo, pode auxiliar no aumento do fluxo sanguíneo mamário e consequentemente na absorção de nutrientes (REZAEI *et al.*, 2016; WU *et al.*, 2009; ZHU *et al.*, 2017). Além disso, em outros tecidos ela ativa a via de sinalização da rapamicina (mTOR), uma via de sinalização para síntese proteica. Em conjunto, estes fatores podem aumentar a síntese de proteína do leite (SEVRIN *et al.*, 2021). No presente estudo, a concentração de proteína do leite não comprovou a suposição supracitada, visto que nenhum dos grupos com arginina foram estatisticamente diferentes do grupo controle, tanto para composição proteica quanto para os demais componentes. Este dado está de acordo com a pesquisa de SEVRIN *et al.* (2021), em que a suplementação de arginina restrita a lactação não alterou a composição do leite. Eles também apontaram que o maior fluxo de leite e energia foi relatado quando ocorreu

a suplementação de arginina durante a gestação e lactação, supondo que houve uma preparação da glândula mamária no período gestacional (mamogênese e lactogênese), mediante o estímulo da arginina para aumento na concentração do hormônio do crescimento e da prolactina, que promovem a diferenciação mamária durante a lactogênese.

Em um estudo conduzido por ZHU *et al.* (2017) foram encontrados maiores ganhos de peso em leitões suplementados com 1% de L-arginina do terceiro ao 21º dia de lactação. Esta melhoria foi associada a um aumento do óxido nítrico plasmático e aumento nas concentrações de IGF-1 e espermina no leite materno. Em contraposição, neste estudo não foram analisados os componentes hormonais do leite, bem como, as concentrações de óxido nítrico no plasma materno. Contudo, os dados se assemelharam em relação a composição bromatológica, em que não foram alteradas as concentrações de proteína e lactose. HOLANDA *et al.* (2019) descreveram que, possivelmente, a arginina possui outras funções nos tecidos mamários além da constituição proteica do leite; ela, juntamente com seus produtos metabólicos, cumpre várias funções no organismo, como síntese proteica, proliferação celular, desintoxicação de amônia, secreção hormonal, resposta imune, regulação da apoptose, reparo tecidual e fluxo sanguíneo.

A absorção de nutrientes pela glândula mamária é dependente da disponibilidade na circulação, porém, é também influenciada por hormônios como insulina, prolactina e IGF-1 (FARMER; GUAN; TROTTIER, 2008). Estes hormônios são essenciais para a proliferação, diferenciação e absorção de nutrientes do tecido da glândula mamária (BURNOL; LOIZEAU; GIRARD, 1990). A insulina aumenta a divisão celular no tecido mamário e possui papel na regulação do metabolismo da gordura, glicose e proteína, logo, influencia no fornecimento de nutrientes ao tecido e interfere nos constituintes do leite, bem como auxilia no rendimento (BREIER, 1999; SCHAMS *et al.*, 1994). ZHU *et al.* (2017) encontraram maiores concentrações de prolactina e insulina em porcas suplementadas aos 14 e 21 dias de lactação, como também aumento plasmático de ácido graxo não esterificado (NEFA), fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1) e óxido nítrico (ON) no dia 21. Confrontando o estudo mencionado, nesta pesquisa os níveis de insulina foram estatisticamente iguais entre o grupo controle e o grupo suplementado com 1% de arginina, porém, os níveis foram inferiores nos grupos suplementados com precursores de arginina comparado com o controle. Supostamente, a redução dos níveis séricos de insulina é resultado de uma melhora na ação do hormônio, dado que menos insulina é necessária para promover a captação de glicose pelos tecidos (WRAY-CAHEN, 2001).

O hormônio do crescimento (GH), através de fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs), atua de forma indireta no tecido mamário para produção de leite, por efeito da proliferação de células acinares (WILDE; KNIGHT; FLINT, 1999). Neste estudo, foram

encontrados maiores concentrações do hormônio do crescimento nos tratamentos com L-arginina e N-carbamoil glutamato, isto porque a arginina mostrou-se como um potente estimulador da secreção de insulina pelas células B pancreáticas e do hormônio do crescimento pela glândula pituitária anterior nos mamíferos (CHEW; EISENMAN; TANAKA, 1984; VICINI *et al.*, 1988; WU *et al.*, 2009). O aumento nas concentrações séricas aos 110 dias de gestação pode ter estimulado em maior proporção a glândula mamária. No entanto, como não foram identificadas diferenças na produção de leite em nenhum grupo, um ponto a ser levantado é de que o GH não se faz tão eficiente no aumento da produção comparado a prolactina (WILDE; KNIGHT; FLINT, 1999). As concentrações de IGF no estudo conduzido por HOLANDA *et al.* (2019) não foram alteradas, e o mesmo foi encontrado neste estudo. De acordo com JI; HURLEY e KIM (2006), a expressão do gene IGF1 é mais relevante no período inicial do desenvolvimento glandular, em que há a proliferação das células do ducto mamário após 45 dias de gestação. Vale destacar que, tanto no presente estudo quando na pesquisa citada, as coletas sucederam respectivamente no final da gestação e final da lactação.

Algumas limitações são encontradas com a suplementação da arginina, como a restrição na absorção de lisina e histidina nos intestinos devido a altas doses (WU *et al.*, 2009), além do alto catabolismo da arginina na glândula mamária (TROTIER; SHIPLEY; EASTER, 1997) e sua meia-vida curta, em torno de 45 minutos (PALENCIA *et al.*, 2018b; WU; KNABE; KIM, 2004). Por esta razão, algumas pesquisas começaram a explorar alternativas a arginina, como o N-carbamoil glutamato (NCG). FRANK *et al.* (2007) avaliaram a administração oral de 50 mg de NCG/kg em leitões neonatos, e verificaram um aumento na síntese proteica no músculo esquelético. ZENG *et al.* (2015) obtiveram um maior ganho de peso diário nos leitões suplementados com 50 mg/kg de NCG durante os dias um e 14 frente ao grupo controle, grupo com arginina e grupo com 100 mg/kg de NCG. Também foram apontados aumento na concentração sérica de arginina nos dias sete e 14 nos grupos suplementados com NCG. Presumiram então que o NCG foi mais eficiente em aumentar a síntese endógena de arginina e da sua família, levando assim a um maior crescimento. Conjuntamente, a atividade da lactase no dia sete foi aumentada, resultando em uma possível melhora na digestão da lactose. Além disso, o número de lactobacilos cecais e bactérias anaeróbicas nos grupos com NCG foram maiores do que o controle, demonstrando que os microrganismos supostamente utilizaram a arginina para o crescimento e beneficiaram a função gastrointestinal e a saúde dos leitões.

A síntese líquida de arginina e citrulina, juntamente com a concentração mitocondrial de N-acetilglutamato (NAG) em enterócitos jejunais de leitões diminuem do dia três ao dia 14, apontando que o conteúdo insuficiente de NAG é um fator que limita a síntese de arginina (WU;

KNABE; KIM, 2004). Neste caso, a suplementação com NCG que é um análogo estrutural ao NAG se faz eficiente. No presente estudo, foram identificados maiores ganhos de peso nos leitões advindos de mães suplementadas com NCG, e estes resultados podem ser relacionados a maior síntese e metabolismo endógeno da arginina. Melhorias na síntese de citrulina e arginina foram encontradas em um estudo *in vitro* com adição de 2 mmol/L de NCG em enterócitos jejunais de leitões com 14 dias de vida (WU; KNABE; KIM, 2004). Resultados de FRANK *et al.* (2007); WU; KNABE e KIM (2004) e ZENG *et al.* (2015) corroboram com os encontrados neste estudo, em relação ao aumento na taxa de crescimento e peso corporal dos leitões. Nestas pesquisas foram encontradas maiores concentrações de arginina e aminoácidos da família da arginina, assim como aumento nas concentrações de somatotropina no soro dos leitões.

Outro fator que pode estar ligado ao maior ganho de peso é de que a suplementação de NCG pode ter beneficiado a imunidade da mucosa intestinal dos leitões. No trabalho de ZHANG *et al.* (2013) foram demonstrados aumento na imunoglobulina A (IgA) sérica e intestinal, juntamente com IgA secretora, aumento também na concentração de citocina (interleucina 10) e proliferação de linfócitos (células T auxiliares e células B) em leitões desafiados com *E. coli*. Vale destacar que os aminoácidos podem ser utilizados pelas bactérias do intestino delgado, a fim de melhorar a manutenção da saúde e função intestinal (DAI *et al.*, 2010; ZENG *et al.*, 2015). E neste caso, possivelmente a suplementação de NCG pode ter aumentado a população cecal de *Lactobacillus* e bactérias anaeróbicas, beneficiando a digestão da lactose e aumentando a síntese e utilização da arginina (ZENG *et al.*, 2015).

A L-citrulina é um precursor imediato da arginina (URSCHEL *et al.*, 2006) e se mostra mais eficaz em aumentar as concentrações de arginina comparado a suplementação oral direta de L-arginina (LASSALA *et al.*, 2009; SCHWEDHELM *et al.*, 2008). No entanto, no presente estudo, o uso de citrulina não demonstrou benefícios frente ao grupo controle no ganho de peso dos animais na fase de lactação. LIU *et al.* (2019a) estudaram os efeitos da suplementação de 1% de L-citrulina na fisiologia do estresse, performance na lactação e desempenho reprodutivo de porcas, e os achados corroboram com esta pesquisa. Eles também evidenciaram que esta suplementação não beneficiou o ganho de peso da leitegada, assim como o ganho de peso diário dos leitões. Em uma revisão sistemática feita por PALENCIA *et al.* (2018b) alguns pontos importantes foram elucidados sobre o uso da L-citrulina, dentre eles os possíveis motivos da falta de resultados positivos. Um deles é referente a espécie animal utilizada na maioria dos trabalhos (87,5%), sendo estudada a suplementação em ratos. Outro ponto é em relação a forma

e o nível de suplementação, sendo via água grande parte dos trabalhos. E o terceiro ponto foi o período de suplementação, sendo utilizada em geral durante toda a gestação e lactação.

6.5 CONCLUSÃO

O uso de L-arginina e N-carbamoil glutamato mostraram-se mais eficientes em beneficiar o ganho de peso dos leitões comparado com a L-citrulina. Também apresentaram maiores concentrações do hormônio do crescimento frente ao grupo controle. Em especial, o grupo NCG demonstrou-se superior ao CONT na segunda semana de vida, isto pode estar associado a um aumento na síntese de arginina no leite materno, juntamente com o potencial de melhorar a microbiota intestinal dos leitões e beneficiar a digestibilidade da lactose.

REFERÊNCIAS

ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS. **Official Methods of Analysis**. 11ed. Washington, DC: A.O.A.C, p.1051, 1980.

BIGGS, D. A. Analysis of fat, protein, lactose and total solids by infra-red absorption. In: **Monograph on rapid indirect methods for measurement of the major components of milk**. Bulletin of International Dairy Federation, v.208, p.21-29.1987.

BREIER, B. H. Regulation of protein and energy metabolism by the somatotropic axis. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 17, p. 209–218, 1999.

BURNOL, A. F.; LOIZEAU, M.; GIRARD, J. Insulin receptor activity and insulin sensitivity in mammary gland of lactating rats. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 259, n. 6 22-6, 1990.

CHEW, B. P.; EISENMAN, J. R.; TANAKA, T. S. Arginine Infusion Stimulates Prolactin, Growth Hormone, Insulin, and Subsequent Lactation in Pregnant Dairy Cows. **Journal of Dairy Science**, v. 67, n. 11, p. 2507–2518, 1984.

DAI, Z. L.; ZHANG, J.; WU, G.; ZHU, W. Y. Utilization of amino acids by bacteria from the pig small intestine. **Amino Acids**, v. 39, n. 5, p. 1201–1215, 2010.

FARMER, C.; GUAN, X.; TROTTIER, N. L. Mammary arteriovenous differences of glucose, insulin, prolactin and IGF-I in lactating sows under different protein intake levels. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 34, n. 1, p. 54–62, 2008.

FARMER, C.; GUAN, X.; TROTTIER, N. L. Mammary arteriovenous differences of glucose, insulin, prolactin and IGF-I in lactating sows under different protein intake levels. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 34, n. 1, p. 54–62, 2008.

FRANK, J. W.; ESCOBAR, J.; NGUYEN, H. V.; JOBGEN, S. C.; JOBGEN, W. S.; DAVIS, T. A.; WU, G. Oral N-carbamylglutamate supplementation increases protein synthesis in skeletal muscle of piglets. **Journal of Nutrition**, v. 137, n. 2, p. 315–319, 2007.

HOLANDA, D. M.; MARCOLLA, C. S.; GUIMARÃES, S. E. F.; NEVES, M. M.; HAUSMAN, G. J.; DUARTE, M. S.; ABREU, M. L. T.; SARAIVA, A. Dietary L-arginine supplementation increased mammary gland vascularity of lactating sows. **Animal**, v. 13, n. 4, p. 790–798, 2019.

JI, F.; HURLEY, W. L.; KIM, S. W. Characterization of mammary gland development in pregnant gilts. **Journal of Animal Science**, v. 84, n. 3, p. 579–587, 2006.

KIM, S. W.; HURLEY, W. L.; WU, G.; JI, F. Ideal amino acid balance for sows during gestation and lactation. **Journal of animal science**, v. 87, n. 14, p. 123–132, 2009.

KIM, S. W.; MCPHERSON, R. L.; WU, G. Dietary Arginine Supplementation Enhances the Growth of Milk-Fed Young Pigs. **Journal of Nutrition**, v. 134, n. 3, p. 625–630, 2004.

KLINDT, J. Influence of litter size and creep feeding on preweaning gain and influence of preweaning growth on growth to slaughter in barrows. **Journal of Animal Science**, v. 81, n. 10, p. 2434–2439, 2003.

LASSALA, A.; BAZER, F. W.; CUDD, T. A.; LI, P.; LI, X.; SATTERFIELD, M. C.; SPENCER, T.E.; WU, G. Intravenous Administration of L-Citrulline to Pregnant Ewes Is More Effective Than L-Arginine for Increasing Arginine Availability in the Fetus. **The Journal of Nutrition**, v. 139, n. 4, p. 660, 2009.

LI, Y. X.; MOREIRA, V. R.; WANG, L. S.; LIU, Q. L.; GAO, P. D.; ZHANG, X. J.; FU, X. N-carbamylglutamate, a promising functional feed additive in swine production: A review. **Animal Feed Science and Technology**, v. 303, 2023.

LIU, F.; DE RUYTER, E. M.; ATHORN, R. Z.; BREWSTER, C. J.; HENMAN, D. J.; MORRISON, R. S.; SMITS, R. J.; COTTRELL, J. J.; DUNSHEA, F. R. Effects of L-citrulline supplementation on heat stress physiology, lactation performance and subsequent reproductive performance of sows in summer. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 103, n. 1, p. 251–257, 2019.

MATEO, R. D.; WU, G.; MOON, H. K.; CARROLL, J. A.; KIM, S. W. Effects of dietary arginine supplementation during gestation and lactation on the performance of lactating primiparous sows and nursing piglets. **Journal of animal science**, v. 86, n. 4, p. 827–835, 2008.

Mateo, R.D. **Arginine and Omega-3 Fatty Acids for Enhancing Reproductive Performance of Sows**, 2011. Tese - Texas Tech University.

MEIJER, A. J.; LOF, C.; RAMOS, I. C.; VERHOEVEN, A. J. Control of ureogenesis. **European Journal of Biochemistry**, v. 148, n. 1, p. 189–196, 1985.

MEININGER, C. J.; WU, G. Regulation of Endothelial Cell Proliferation by Nitric Oxide. **Methods in enzymology** v. 352, n. 1998, p. 280–295, 2002.

MEPHAM, T. B. Amino Acid Utilization by Lactating Mammary Gland. **Journal of Dairy Science**, v. 65, n. 2, p. 287–298, 1982.

MORRIS, S. M. Recent advances in arginine metabolism: Roles and regulation of the arginases. **British Journal of Pharmacology**, v. 157, n. 6, p. 922–930, 2009.

O'QUINN, P. R.; KNABE, D. A.; WU, G. Arginine catabolism in lactating porcine mammary tissue. **Journal of Animal Science**, v. 80, n. 2, p. 467–474, 2002.

PALENCIA, J. Y. P.; SARAIVA, A.; ABREU, M. L. T.; ZANGERONIMO, M. G.; SCHINCKEL, A. P.; GARBOSSA, C. A. P. Effectiveness of citrulline and N-carbamoyl glutamate as arginine precursors on reproductive performance in mammals: A systematic review. **PLoS ONE**, v. 13, n. 12, p. 1–20, 2018. b.

PEDERSEN, T. F.; CHANG, C. Y.; TROTTIER, N. L.; BRUUN, T. S.; THEIL, P. K. Effect of dietary protein intake on energy utilization and feed efficiency of lactating sows. **Journal of Animal Science**, v. 97, n. 2, p. 779–793, 2019.

REZAEI, R.; WU, Z.; HOU, Y.; BAZER, F. W.; WU, G. Amino acids and mammary gland development: Nutritional implications for milk production and neonatal growth. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 7, n. 1, 2016.

SCHAMS, D.; KRAETZL, W. D.; BREM, G.; GRAF, F. Secretory pattern of metabolic hormones in the lactating sow. **Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes**, v. 102, n. 6, p. 439–447, 1994.

SCHWEDHELM, E.; MAAS, R.; FREESE, R.; JUNG, D.; LUKACS, Z.; JAMBRECINA, A.; SPICKLER, W.; SCHULZE, F.; BÖGER, R. H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism. **British journal of clinical pharmacology**, v. 65, n. 1, p. 51–59, 2008.

SEVRIN, T.; SIRVINS, C.; DAVID, A.; AGUESSE, A.; GANDON, A.; CASTELLANO, B.; DARMAUN, D.; BOQUIEN, C. Y.; ALEXANDRE-GOUABAU, M. C. Dietary Arginine Supplementation during Gestation and Lactation Increases Milk Yield and Mammary Lipogenesis in Rats. **Journal of Nutrition**, v. 151, n. 8, p. 2188–2198, 2021.

STRATHE, A. V.; BRUUN, T. S.; GEERTSEN, N.; ZERRAHN, J. E.; HANSEN, C. F. Increased dietary protein levels during lactation improved sow and litter performance. **Animal Feed Science and Technology**, v. 232, p. 169–181, 2017.

TOKACH, M. D.; MENEGAT, M. B.; GOURLEY, K. M.; GOODBAND, R. D. Review: Nutrient requirements of the modern high-producing lactating sow, with an emphasis on amino acid requirements. **Animal**, v. 13, n. 12, p. 2967–2977, 2019.

TROTTIER, N. L.; SHIPLEY, C. F.; EASTER, R. A. Plasma Amino Acid Uptake by the Mammary Gland of the Lactating Sow. **Journal of Animal Science**, v. 75, n. 5, p. 1266–1278, 1997.

URSCHEL, K. L.; SHOVELLER, A. K.; UWIERA, R. R. E.; PENCHARZ, P. B.; BALL, R. O. Citrulline Is an Effective Arginine Precursor in Enterally Fed Neonatal Piglets. **The Journal of Nutrition**, v. 136, n. 7, p. 1806–1813, 2006.

VICINI, J. L.; CLARK, J. H.; HURLEY, W. L.; BAHR, J. M. Effects of Abomasal or Intravenous Administration of Arginine on Milk Production, Milk Composition, and Concentrations of Somatotropin and Insulin in Plasma of Dairy Cows. **Journal of Dairy Science**, v. 71, n. 3, p. 658–665, 1988.

WILDE, C. J.; KNIGHT, C. H.; FLINT, D. J. Control of Milk Secretion and Apoptosis during Mammary Involution. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 4, n. 2, p. 129–136, 1999.

WILSON, M. R. Immunologic development of the neonatal pig. **Journal of Animal Science**, v. 38, p. 1018–1021, 1974.

WRAY-CAHEN, D. CAPERNA, T. J.; STEELE, N. C. **Methyl- β -cyclodextrin: an alternative carrier for intravenous infusion of palmitate during tracer studies in swine (*Sus scrofa domestica*)**. *Comparative Biochemistry and Physiology – Elsevier Science*, p. 55–65, 2001.

WU, G. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. **Amino Acids**, v. 37, n. 1, p. 153–168, 2009.

WU, G. Pharmacokinetics and safety of arginine supplementation in animals. **Journal of Nutrition**, v. 137, n. 6, p. 1673–1680, 2007.

WU, G.; KNABE, D.A.; KIM, S. W. Arginine nutrition in neonatal pigs. **Journal of Nutrition**, v. 134, n. 10, p. 2783–2790, 2004.

WU, G.; MEININGER, C. J.; KNABE, D. A.; BAZER, F. W.; RHOADS, J. M. Arginine nutrition in development, health and disease. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 3, n. 1, p. 59–66, 2000.

ZENG, X.; HUANG, Z.; ZHANG, F.; MAO, X.; ZHANG, S.; QIAO, S. Oral administration of N-carbamylglutamate might improve growth performance and intestinal function of suckling piglets. **Livestock Science**, v. 181, p. 242–248, 2015.

ZHANG, B. Effect of dietary N-carbamylglutamate levels on reproductive performance of gilts. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 49, n. 5, p. 740–745, 2014.

ZHANG, F.; ZENG, X.; YANG, F.; HUANG, Z.; LIU, H.; MA, X.; QIAO, S. Dietary N-Carbamylglutamate Supplementation Boosts Intestinal Mucosal Immunity in Escherichia coli Challenged Piglets. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, 2013.

ZHU, Cui; GUO, Chang yi; GAO, Kai guo; WANG, Li; CHEN, Zhuang; MA, Xian yong; JIANG, Zong yong. Dietary arginine supplementation in multiparous sows during lactation improves the weight gain of suckling piglets. **Journal of Integrative Agriculture**, v. 16, n. 3, p. 648–655, 2017.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos aqui descritos colaboram para uma maior compreensão sobre o uso da L-arginina e seus precursores, N-carbamoil glutamato e L-citrulina, nas fases iniciais e finais de gestação, assim como também na fase de lactação. Esta é a primeira pesquisa em que são testados concomitantemente a L-arginina e seus precursores em um mesmo ensaio.

Já se tem estabelecido os efeitos benéficos que a arginina resulta na gestação e na lactação, contudo, as suas limitações fazem com que esta não seja implementada a nível comercial. Por isso, esta pesquisa com estes três enfoques diferentes, faz-se necessária e justificável. Os resultados encontrados são importantes para direcionar possíveis pesquisas futuras, dado que foram apresentados efeitos na modulação do metabolismo materno, como também o acréscimo de peso nos leitões em alguns períodos específicos.