

Universidade de São Paulo
Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”

Nucleotídeos como Potenciais Promotores do Crescimento de Leitões Recém-
Desmamados

Alexandra Natália Garcia

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre em
Agronomia. Área de concentração: Ciência Animal e
Pastagens

Piracicaba
2007

Alexandra Natália Garcia
Zootecnista

Nucleotídeos como Potenciais Promotores do Crescimento de Leitões Recém-Desmamados

Orientador:
Prof. Dr. **VALDOMIRO SHIGUERU MIYADA**

**Dissertação apresentada para obtenção do título
de Mestre em Agronomia. Área de
concentração: Ciência Animal e Pastagens**

Piracicaba
2007

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - ESALQ/USP**

Garcia, Alexandra Natália

Nucleotídeos como potenciais promotores do crescimento de leitões recém-desmamados / Alexandra Natália Garcia. - - Piracicaba, 2007.
40 p. : il.

Dissertação (Mestrado) - - Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, 2007.
Bibliografia.

1. Aditivos alimentares para animal 2. Histologia animal 3. Nucleotídeos 4. Nutrição animal 5. Suínos I. Título

CDD 636.4085

“Permitida a cópia total ou parcial deste documento, desde que citada a fonte – O autor”

DEDICATÓRIA

À minha mãe, por tudo que sou, por tudo que tenho, por ser simplesmente maravilhosa;

À minha Avó Rosária, por todo carinho, dedicação e orações;

Ao meu amor Augusto, por fazer parte da minha vida, sempre me apoiando e ajudando em tudo;

Sem vocês eu não estaria aqui,

Amo Vocês!

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina”.

Cora Coralina

AGRADECIMENTO

À Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz” - Universidade de São Paulo e ao Departamento de Zootecnia, pela oportunidade de realização do curso;

À Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida durante o curso;

Ao Prof. Dr. Valdomiro Shigueru Miyada, pela amizade, orientação e aprendizado durante a realização deste trabalho;

Ao Prof. Dr. José F. M. Menten e ao Prof. Dr. Irineu H. Packer, pela amizade e aprendizado;

Aos Professores do Departamento de Zootecnia, pelo convívio e amizade durante o curso;

Ao amigo Marcos L.P. Tse, pela amizade e enorme ajuda e colaboração na condução do experimento e análise dos dados;

Aos amigos Vivian V.de Almeida, Leandro B. Costa, Débora B.Braz e Douglas C. Morgonni, pela amizade e ajuda na condução do experimento e durante o curso;

As amigas Marina S.R. Barretos, Patrícia Z.P. Watanabe, Pricila V. Rizzo e Aline M.C. Racanicci, pela amizade e convivência durante o curso;

Ao colega Ricardo Barbalho, pela colaboração na realização do experimento;

Ao colega Maurício Dutra, pela colaboração no abate e na análise de morfometria dos órgãos;

À amiga Vanessa P. T. Lima, pelos bons momentos que passamos;

Aos funcionários e colegas do Departamento de Zootecnia, Cláudia, Henrique, Vera, Giovana e Rose, pelos momentos vividos e pela ajuda durante o curso;

Aos funcionários do setor de suinocultura e de campo, Srs. Pires, Leonilço, Gilberto, Antonio Carlos e Augusto, pela ajuda na realização dos experimentos;

À empresa ICC, pela doação do produto e financiamento parcial do experimento;

À empresa Multimix Nutrição Animal Ltda., pela doação dos núcleos para produção das dietas experimentais;

À granja Santa Rosa, pelo empréstimo dos animais;

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho;

Muito Obrigada!

SUMÁRIO

RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	8
LISTA DE FIGURAS.....	9
LISTA DE TABELAS.....	10
1 INTRODUÇÃO.....	11
2 DESENVOLVIMENTO.....	12
2.1 Revisão bibliográfica.....	12
2.1.1 Estrutura dos nucleotídeos.....	12
2.1.2 Importância dos nucleotídeos.....	14
2.1.3 Nucleotídeos e imunidade de leitões.....	15
2.1.4 Nucleotídeos na dieta e saúde intestinal de leitões.....	17
2.1.5 Nucleosídeos na dieta e microbiota intestinal de leitões.....	18
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	18
3.1 Instalações experimentais e animais.....	18
3.2 Tratamentos e dietas basais.....	19
3.3 Experimento.....	21
3.3.1 Desempenho.....	21
3.3.2 Morfometria de órgãos.....	21
3.3.3 Histologia do epitélio intestinal.....	21
3.4 Delineamento experimental e análise dos dados.....	22
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
4.1 Desempenho.....	22
4.2 Morfometria dos órgãos.....	25

4.3 Histologia do epitélio intestinal.....	28
5 CONCLUSÕES.....	30
REFERÊNCIAS.....	31
APÊNDICES.....	36

RESUMO

Nucleotídeos como Potenciais Promotores do Crescimento de Leitões Recém-Desmamados

O objetivo deste trabalho foi avaliar os nucleotídeos, como potenciais promotores do crescimento de leitões recém-desmamados, por meio de estudos da morfometria de órgãos, histologia do epitélio intestinal e desempenho dos animais. Foi realizado um experimento em blocos casualizados, com 33 dias de duração, para testar cinco tratamentos que consistiam em ração basal com níveis de 0, 2.000, 4.000, 6.000 e 8.000 ppm de nucleotídeos. Para o desempenho, foram utilizados 60 leitões com idade média de 21 dias e peso inicial de $5,50 \pm 1,56$ kg, quatro repetições por tratamento e três animais por unidade experimental. Ao final do período experimental, um animal de cada unidade experimental (totalizando 20 animais) foi abatido para avaliação da morfometria dos órgãos e histologia do epitélio intestinal. Não foi detectado qualquer efeito significativo ($P>0,05$) dos níveis de nucleotídeos sobre o ganho diário de peso e consumo diário de ração durante os períodos de 1 a 14 e 1 a 33 dias de experimentação. Contudo, é importante ressaltar que, em relação ao tratamento controle, o melhor nível (4.000 ppm) para conversão alimentar no período de 1 a 14 dias (melhora de 7%), foi o pior no período de 1 a 33 dias de experimentação, (piora de 12%), muito embora sem afetar negativamente o ganho de peso e o consumo de ração. Com relação à morfometria dos órgãos e a histologia do epitélio intestinal dos animais, os nucleotídeos proporcionaram redução linear no peso relativo do fígado e do colón. Assim, os nucleotídeos não evidenciaram o efeito promotor do crescimento de leitões na fase de creche, alimentados com dietas práticas complexas, baseadas em milho, milho pré-gelatinizado, glúten de milho, soro de leite em pó, farelo de soja, levedura seca, farinha de peixe, (suplementados com aminoácidos sintéticos, óxido de zinco e colistina) e alojados em adequadas condições de ambiente.

Palavras-chaves: Aditivos; Desempenho; Histologia; Nutrição; Suínos

ABSTRACT

Nucleotides as Potential Growth Promoters of Weanling Pigs

The purpose of this work was to evaluate the effect of nucleotides as potential growth promoters of weanling pigs, based on performance, organ morphometry and intestinal epithelium histology. A 33-d randomized complete block design experiment was carried out to test five treatments, consisting on basal diet with 0, 2,000, 4,000, 6,000 and 8,000 ppm of nucleotides. Sixty pigs (averaging 21 days of age and 5.50 ± 1.56 kg live weight), four replications per treatment, and three animals per experimental unit were used for performance data. At the end of experimental period, one animal per pen (a total of 20 animals) was slaughtered for organ morphometry and intestinal epithelium histology data. No significant effects of nucleotide levels ($P>0.05$), on daily weight gain and daily feed intake were observed, during the period of 1 to 14 and 1 to 33 days of experiment. However is important to emphasize that, compared to control treatment, the best level (4,000 ppm) for feed conversion for 1-14 d period (7 % improvement) was the worse level ($P=0.003$) for 1-33 d period (12 % worse), even though any effect was observed on daily gain and daily feed intake. Concerning to organ morphometry and intestinal epithelium histology, added nucleotides gave linear depressive effects on relative liver and colon weights. Thus, nucleotides did not show growth promoter effect on weanling pigs fed practical complex diet, based on corn, pre-cooked corn, corn gluten meal, dried whey, soy bean, dried yeast, fish meal, (supplemented with amino acid, zinc oxide and colistin) and housed in a clean environment.

Keywords: Additives; Histology; Nutrition; Performance; Swine

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fórmula estrutural das bases nitrogenadas.....	13
Figura 2 - Fórmula estrutural dos nucleosídeos.....	13
Figura 3 - Fórmula estrutural dos nucleotídeos.....	14
Figura 4 - Efeito quadrático (P=0,003) dos níveis de nucleotídeos na ração sobre a conversão alimentar dos leitões no período de 1 a 33 dias de experimentação.....	24
Figura 5 - Efeito linear (P=0,07) dos níveis de nucleotídeos na ração sobre o peso relativo do fígado dos leitões.....	27
Figura 6 - Efeito linear (P=0,03) dos níveis de nucleotídeos na ração sobre o peso relativo do cólon dos leitões.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição percentual e valores calculados das dietas basais.....	20
Tabela 2 - Médias de peso vivo aos 14 dias (P14, kg), consumo diário de ração (CDR, kg/dia), ganho diário de peso (GDP, kg/dia) e conversão alimentar (CA) de leitões para o período de 1 a 14 dias de experimentação.....	22
Tabela 3 - Médias de peso vivo aos 33 dias (P33, kg), consumo diário de ração (CDR, kg/dia), ganho diário de peso (GDP, kg/dia) e conversão alimentar (CA) de leitões para o período de 1 a 33 dias de experimentação.....	23
Tabela 4 - Média dos pesos relativos (porcentagem do peso vivo) dos órgãos digestórios e não digestórios, do comprimento, do comprimento relativo e da relação peso:comprimento do intestino delgado, em função dos tratamentos.....	26
Tabela 5 - Médias de altura de vilosidades (AV, μm), profundidade das criptas (PC, μm) e relação altura de vilosidade/profundidade de cripta (AV/PC) do duodeno e jejuno, em função dos tratamentos.....	28

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, com a intensificação da produção de suínos, a idade ao desmame dos leitões reduziu progressivamente com o objetivo de melhorar a produtividade da atividade, pela redução do intervalo entre partos e, conseqüentemente, pelo aumento do número de partos por matriz por ano (FONTES et al., 2003). O principal objetivo, após o desmame, é fornecer uma alimentação que maximize o crescimento dos leitões e, para isso, deve-se ter conhecimento do processo da desmama e das limitações biológicas destes, face à transição do regime alimentar do leite da porca para uma dieta seca e sólida (PLUSKE; WILLIAMS; AHERN, 1995).

A melhoria da eficiência de utilização das dietas é de grande importância para o sucesso da produção, uma vez que os custos com a alimentação são responsáveis pela maior parte dos custos totais da produção (CHIBA; LEWIS; SOUTHERN, 2001). No caso de dietas para leitões, podem-se observar maiores custos, devido a complexidade com que são formuladas para garantir um bom desempenho dos leitões no período pós-desmame.

A necessidade de métodos alternativos para melhorar o crescimento, eficiência da produção e imunidade animal tem estimulado o desenvolvimento de pesquisas com ingredientes de rações e suas propriedades de alterar positivamente as funções imunes. Dentro deste contexto, existem ingredientes que podem exercer funções nas células do epitélio intestinal e metabólicas de grande interesse, como é o caso dos nucleotídeos. Bioquimicamente, as bases heterocíclicas aromáticas, purinas e pirimidinas, e seus principais produtos, os nucleosídeos e nucleotídeos, além de compor as unidades monômeras ou unidades estruturais dos ácidos nucléicos, desempenham diversas funções essenciais à vida e à saúde (RODWELL et al., 2002).

Estudos conduzidos nos últimos 10 a 15 anos têm sugerido um importante papel dos nucleotídeos, presentes no leite humano, no desenvolvimento infantil, como a função imune (KULKARNI; RUDOLPH; VAN BUREN, 1994) e a colonização intestinal (GIL et al., 1986 apud HAMOSH, 1997). Na nutrição animal, os nucleotídeos podem agir no intestino ou serem absorvidos e agir sistemicamente, proporcionando atividades fisiológicas e metabólicas. Os nucleotídeos exógenos podem, também, ser importantes às células da mucosa intestinal, leucócitos, eritrócitos e muitas outras células, mostrando dessa forma, que particularmente, as células imunes podem ser favorecidas pela suplementação exógena de nucleotídeos.

Assim, este trabalho teve como objetivo avaliar o efeito dos nucleotídeos, como potenciais promotores do crescimento de leitões recém-desmamados, por meio de estudos da morfometria de órgãos, histologia do epitélio intestinal e desempenho dos animais.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Revisão bibliográfica

2.1.1 Estrutura dos nucleotídeos

Os nucleotídeos são compostos por uma base nitrogenada, um monossacarídeo pentose e um, dois ou três grupos fosfatos. As bases nitrogenadas (Figura 1) pertencem a duas famílias de compostos: as purinas [adenina (A) e guanina (G)] e as pirimidinas [citosina (C), timina (T) e uracila (U)] (CHAMPE; HARVEY, 1996). Na realidade, a adição de um açúcar pentose a uma base produz um nucleosídeo (Figura 2). Os ribonucleosídeos de A, G, C, T e U são denominados adenosina, guanosina, citidina, timidina e uridina, respectivamente. Se o açúcar é uma ribose, um ribonucleosídeo é produzido. Por outro lado, se o açúcar é uma desoxirribose, um desoxirribonucleosídeo é produzido.

Os nucleotídeos (Figura 3) são ésteres mono, di ou trifosfato dos nucleosídeos. O grupo fosfato é unido por uma ligação éster ao 5'-OH da pentose. Este composto é denominado nucleosídeo 5'-fosfato ou 5'-nucleotídeo. O tipo de pentose é denotado pelo prefixo nos nomes "5'-ribonucleotídeo" e "5'-desoxirribonucleotídeo".

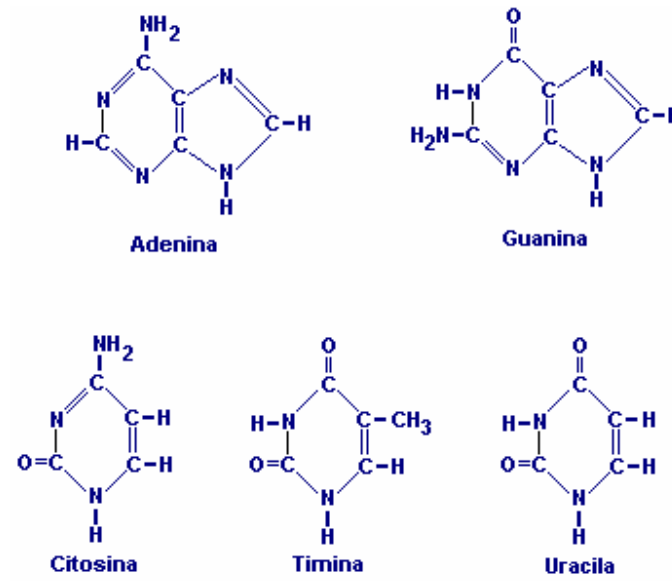


Figura 1 – Fórmula estrutural das bases nitrogenadas

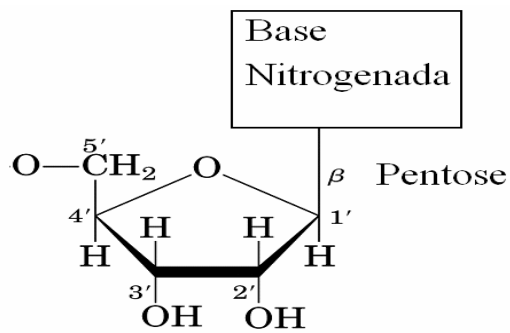


Figura 2 – Fórmula estrutural dos nucleosídeos

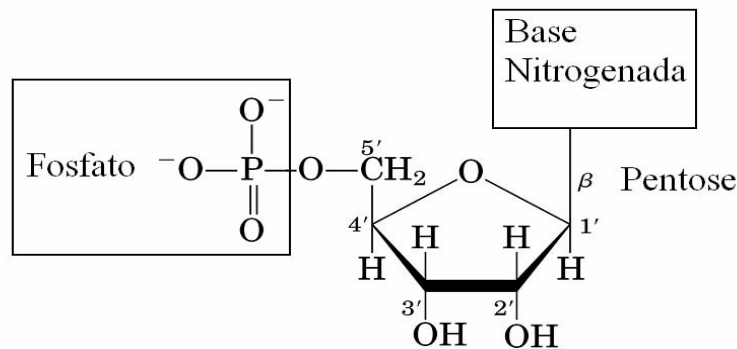


Figura 3 - Fórmula estrutural dos nucleotídeos

2.1.2 Importância dos nucleotídeos

As funções bioquímicas mais importantes dos nucleotídeos, produtos de purinas e pirimidinas, incluem as numerosas reações de transferência de grupos fosfatos, tanto do ATP como de outros nucleotídeos trifosfatos, que suprem as reações endorgônicas. Além disso, os nucleotídeos formam inúmeras coenzimas, tais como flavina adenina dinucleotídeo (FAD), nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), fosfato nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADP), coenzima A e S-adenosil-metionina (RODWELL et al., 2002).

Os nucleotídeos e nucleosídeos endógenos não eram considerados nutrientes. Como resultado, não têm sido detalhadamente estudados. Geralmente, assumia-se que os organismos vivos, incluindo humanos, poderiam sintetizar quantidades adequadas destes compostos exigidos para crescimento e desenvolvimento normais. Entretanto, alguns tecidos como a mucosa intestinal, células hematopoiéticas e o cérebro têm uma capacidade limitada para realizar a síntese “de novo” e dependem de compostos fornecidos pela via de salvamento (YAMAMOTO et al., 1997).

Recentemente, tem se observado que a suplementação de nucleotídeos na dieta pode proporcionar efeitos benéficos sobre o sistema imune, crescimento e desenvolvimento do intestino delgado, metabolismo de lipídios e funções hepáticas. O termo “semi”, ou condicionalmente essencial, tem sido usado para os nucleotídeos na nutrição humana. Estes

nutrientes podem se tornar essenciais quando a síntese endógena é insuficiente para atender às funções normais, embora a sua ausência na dieta não leve a sintomas clássicos de deficiência clínica. Condições em que podem tornar-se essenciais incluem certos estados de doença, períodos de consumo limitado de nutrientes ou crescimento rápido e a presença de fatores regulatórios ou de desenvolvimento que interferem com a capacidade de síntese endógena. Sob estas condições, o consumo de nucleotídeos pode poupar o organismo dos custos da síntese “de novo” e da via de salvação e, conseqüentemente otimizar as funções dos tecidos e/ou órgãos (CARVER; WALKER, 1995).

2.1.3 Nucleotídeos e imunidade de leitões

A resposta imunológica representa uma complexa reação do sistema imune frente ao contato com substâncias antigênicas, compreendendo mecanismos de defesa específicos e inespecíficos, os quais visam combater o agente agressor, seja ele um vírus, bactéria, toxina ou outra substância estranha qualquer. Assim sendo, o sistema imune torna-se essencial à vida e à promoção da homeostase biológica. Uma de suas propriedades mais importantes é a capacidade de reconhecer e diferenciar o estímulo a que é submetido, evitando, assim, a elaboração de processos reativos contra componentes do próprio organismo ao qual pertence (TIZARD, 1998).

Os animais expostos a antígenos têm como resposta a liberação de citocinas que ativam o sistema imune. As citocinas pró-inflamatórias produzem grande alteração nos processos metabólicos resultando em decréscimo da síntese protéica e em aumento na degradação protéica do músculo esquelético. Assim sendo, quando os suínos são expostos a antígenos, que proporcionaram ativação do sistema imune, poderão apresentar redução no consumo de ração e ganho de peso (MACHADO; FONTES, 2003).

O leitão é imunologicamente imaturo ao nascimento, e não há a transferência de anticorpos mãe-feto via placenta. Não sendo capaz de sintetizar suas próprias imunoglobulinas, ele depende da transferência precoce de anticorpos maternos, presentes no colostro, para proteção no período pós-natal (LAY JR. et al., 2002). As imunoglobulinas da classe G (IgG) constituem a principal fonte de anticorpos no colostro, e a IgA que está presente em uma concentração inferior, proporciona ao leitão uma imunidade circulante contra organismos infecciosos (NILSEN; KJAERGAARD; KRISTENSEN, 2004).

As imunoglobulinas são absorvidas do jejuno até os vasos linfáticos, principalmente dentro das primeiras 12 horas de vida e, daí em diante, ocorre um decréscimo na habilidade das imunoglobulinas passarem através da parede do intestino. A partir de cerca de 48 horas de idade, tal transferência mais não ocorre. Entretanto, IgG tem uma vida média relativamente longa, de 14 dias, que proporciona alguma sobreposição imunológica com o início da produção endógena de anticorpos aos 10 dias de idade (GASKINS; KELLEY, 1995).

Com o término da produção de colostro e início da produção de leite, o principal anticorpo transferido ao leitão é a IgA (60% do conteúdo de imunoglobulina do leite). Mais importante do que ser absorvida como a IgG, a IgA recobre a superfície da mucosa intestinal, formando uma barreira contra doenças entéricas (LAY JR. et al., 2002). Assim, com a troca para IgA no leite e, até que o sistema imune ativo seja estabelecido, o leitão recém-nascido estará protegido contra aqueles antígenos pelo qual a porca tinha previamente desenvolvido imunidade (GASKINS; KELLEY 1995).

A ingestão suficiente de colostro é fundamental e fornece aos leitões uma imunidade passiva que os protegerá até quando eles forem capazes de produzir suas próprias imunoglobulinas, que garantirão suas próprias defesas ao longo da vida. Porém, pode existir um período (21 a 28 dias de idade) em que a imunidade ativa ainda não compensou a imunidade passiva e os leitões ficam predispostos à ação de patógenos (PENZ JR.; PENS, 2004). Estudos têm demonstrado importantes efeitos, “*in vivo*” e “*in vitro*”, da suplementação de nucleotídeos na dieta, tanto na imunidade celular quanto na humoral. O aumento da imunidade, devido à suplementação de nucleotídeos na dieta, pode ser, particularmente, importante para indivíduos submetidos a condições de elevada contaminação (CARVER; WALKER, 1995).

A suplementação de nucleotídeos combinada com glutamina em diferentes proporções acarretou maior concentração de IgG no soro sanguíneo de leitões, após duas horas de injeção de lipopolissacáride (LPS), um agente antigênico. Por outro lado, não foi observada qualquer alteração na concentração de IgA e Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) (YU et al., 2002).

O fato de não ter sido observada uma alteração na concentração do TNF- α pode ser interessante, uma vez que, as citocinas inflamatórias, incluindo a interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL6) e TNF- α , sinalizam ao cérebro sobre o início de uma resposta imune. O cérebro, por sua vez, desencadeia reações homeostáticas tais como febre, sonolência, letargia e

anorexia, além de disparar várias respostas endócrinas através do eixo hipotalâmico-hipofisário (MACHADO; FONTES, 2003).

2.1.4 Nucleotídeos na dieta e saúde intestinal de leitões

O intestino delgado, principal local de digestão dos alimentos pelos monogástricos, tem como unidade funcional as vilosidades, que são projeções da mucosa, revestidas por células epiteliais colunares, os enterócitos. O epitélio intestinal é continuamente renovado pela produção de novas células nas criptas, estruturas que se estendem da base das vilosidades em direção à lâmina própria (MOOG, 1981).

As principais modificações estruturais no intestino, impostas pelo desmame, são os encurtamentos das vilosidades, indicativos de destruição de enterócitos, e o aumento da lâmina própria, indicativo de aumento na profundidade das criptas, proliferação celular e imaturidade de enterócitos. A altura da vilosidade é reduzida cerca de 75%, dentro de 24 horas após o desmame. Os efeitos físicos da dieta sólida, a retirada do suprimento regular de leite e a redução do suprimento sanguíneo para vilosidades podem, teoricamente, causar perdas de enterócitos apicais (HAMPSON; KIDDER, 1986).

A redução da altura das vilosidades do intestino delgado parece ser um dos fatores responsáveis pelo baixo desempenho e pela maior ocorrência de diarreia nos primeiros 14 dias pós-desmame, pois a capacidade de digestão e absorção está diretamente relacionada com a maturidade funcional dos enterócitos e com a área intestinal de absorção (BERTO et al., 1996). A diminuição na área de absorção resulta em menor produção enzimática e, conseqüentemente, em diminuição no transporte de nutrientes (RIOPÉRES; SÁNCHEZ; CANTAÑO, 1991), o que predispõe os animais à má absorção, possível desidratação e condições de infecções entéricas (CERA, 1988).

Os nucleotídeos suplementados na dieta são ativos em várias funções fisiológicas e podem ser de importância particular para o crescimento e desenvolvimento de tecidos que apresentam um rápido “turnover”, como a mucosa intestinal (HOLEN; JONSSON, 2004). Assim, dietas suplementadas com nucleotídeos e L-glutamina mostraram efeitos benéficos no tamanho das vilosidades e na profundidade das criptas do íleo distal, sugerindo que a inclusão de nucleotídeos

e glutamina na dieta de leitões desmamados podem ter efeito positivo sobre o crescimento e maturação da mucosa ileal (DELL'ORTO et al., 2002).

2.1.5 Nucleosídeos na dieta e microbiota intestinal de leitões

Em estudo envolvendo suplementação de nucleosídeos na dieta de leitões, desmamados dos 16 aos 29 dias de idade, observou-se no 7º dia pós-demame maior contagem de *Clostridium perfringens*, uma bactéria patogênica, nas fezes dos animais controle. Por outro lado, a contagem de *Bifidobacterium spp* e *Lactobacillus acidophilus*, espécies benéficas, foi maior em leitões submetidos às dietas suplementadas com nucleosídeos. Não houve, no entanto, diferenças na contagem das bactérias patogênicas *Escherichia coli* e coliformes totais (MATEO; DAVE; STEIN, 2004).

Diante de tais resultados, pode-se notar que a suplementação com nucleosídeos na dieta de leitões, no período imediatamente pós-desmame, pode influenciar positivamente a microflora intestinal pela redução da contagem de *Clostridium perfringens* e pelo aumento das contagens de *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium spp* no intestino de leitões. Um dos possíveis mecanismos envolvidos pode ser a redução do pH do conteúdo intestinal, provocado pelas bifidobactérias, impedindo a proliferação e/ou crescimento de espécies patogênicas como os *Clostridium*. As bifidobactérias e *Lactobacillus acidophilus* também são responsáveis pela manutenção da probiose e da integridade da saúde do hospedeiro (HOUDIJK et al., 1997).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Instalações experimentais e animais

O experimento de 33 dias foi conduzido no Setor de Suinocultura do Departamento de Zootecnia da Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, da Universidade de São Paulo (ESALQ/USP). A sala de creche, onde os animais foram alojados, possui 20 gaiolas metálicas suspensas, dispostas em quatro faixas de cinco gaiolas. Cada gaiola possui uma área de 1,80 m², sendo providas de comedouros automáticos, bebedouro tipo chupeta e aquecimento

complementar proporcionado por lâmpadas infravermelhas de 250 W. Toda a instalação foi previamente desinfetada e caiada.

Foram utilizados 60 leitões híbridos recém-desmamados, sendo 30 fêmeas e 30 machos castrados com idade média de 21 dias, adquiridos de uma granja comercial. Os animais foram distribuídos nas gaiolas de acordo com o peso inicial. Cada unidade experimental foi representada por uma baia com três animais.

3.2 Tratamentos e dietas basais

Os tratamentos foram:

- Tratamento 1 - (controle) - ração basal
- Tratamento 2 - basal com 2.000 ppm de nucleotídeos
- Tratamento 3 - basal com 4.000 ppm de nucleotídeos
- Tratamento 4 - basal com 6.000 ppm de nucleotídeos
- Tratamento 5 - basal com 8.000 ppm de nucleotídeos

Os nucleotídeos utilizados neste estudo foram obtidos a partir de cepas específicas de levedura *Saccharomyces cerevisiae* da produção de álcool de cana-de-açúcar. Utilizaram-se duas rações basais durante o experimento, sendo uma para os primeiros 14 dias e outra dos 14 aos 33 dias pós-desmame. Todas as rações foram formuladas com base em Rostagno (2005). Durante todo o período experimental, os animais receberam ração e água à vontade. As composições percentuais das dietas basais, assim como os valores calculados de alguns nutrientes, encontram-se na Tabela 1. É importante ressaltar que os núcleos pré-inicial e inicial foram formulados com, respectivamente, 32,79 e 29,32 % de milho pré-cozido, 27,60 e 21,90 % de soro de leite em pó, 10 e 12 % de resíduo de bolacha, 5 e 2 % de farinha de peixe, 4,72 e 4,89 % de glúten de milho, 3 e 0 % de plasma suíno, 3 e 3 % de levedura seca de cana de açúcar, 2 e 4 % de açúcar, 1 e 0 % de ácido fumárico, 1 e 1,80 % de acidificante, 0,73 e 1,17 % de óxido de zinco, 2,07 e 2,72 % de milho desgerminado, 2,41 e 4,89 % de fosfato bicálcico, 0,50 e 1,35 % de sal, 0,60 e 1,73 % de calcário calcítico, 1,30 e 1,83 % de L-lisina HCl 98 %, 0,39 e 0,68 % de DL-metionina 99 %, 0,33 e 0,61 % de L-treonina, 0,05 e 0,06 % flavorizante, e 0,08 e 0,12 % de palatilizante.

As rações experimentais foram preparadas em um misturador em Y, sendo que as inclusões do nucleotídeo ocorreram pela substituição do caulim existente na pré-mistura. Esta, também, foi executada num misturador em Y com os demais ingredientes da mesma.

Tabela 1 - Composição percentual e valores calculados das dietas basais

Ingredientes, %	Ração pré-inicial (1 a 14 dias)	Ração inicial (15 a 33 dias)
Milho	40,20	51,20
Farelo de soja 46 %	19,00	23,00
Núcleo pré inicial ¹	40,00	0,00
Núcleo inicial ²	0,00	25,00
Caulim	0,80	0,80
Total	100,00	100,00
Valores calculados:		
Energia metabolizável, kcal/kg	3,204	3,172
Proteína bruta, %	19,817	18,724
Lactose, %	8,000	4,000
Cálcio, %	0,875	0,747
P total, %	0,624	0,596
P disponível, %	0,438	0,395
Metionina digestível, %	0,476	0,458
Metionina + Cistina digestíveis, %	0,802	0,761
Lisina digestível, %	1,408	1,311
Triptofano digestível, %	0,225	0,222
Treonina digestível, %	0,861	0,833

¹Quantidades supridas por kg de ração: vit. A, 12000 UI; vit. D₃, 2000 UI; vit. E, 45 UI; vit. K₃, 3 mg; tiamina, 2 mg; riboflavina, 6 mg; vit. Piridoxina, 3 mg; cianocobalamina, 20 µg; niacina, 30 mg; ácido pantotênico, 16 mg; ácido fólico, 0,6 mg; biotina, 0,1 mg; colina, 720 mg; cobre, 200 mg; ferro, 210 mg; manganês, 70 mg; zinco, 2500 mg; iodo, 1 mg; selênio, 0,3 mg; colistina 40 mg;

²Quantidades supridas por kg de ração: vit. A, 12000 UI; vit. D₃, 2000 UI; vit. E, 45 UI; vit. K₃, 3 mg; tiamina, 2 mg; riboflavina, 6 mg; vit. Piridoxina, 3 mg; cianocobalmina, 20 µg; niacina, 30 mg; ácido pantotênico, 16 mg; ácido fólico, 0,6 mg; biotina, 0,1 mg; colina, 475 mg; cobre, 200 mg; ferro, 210 mg; manganês, 70 mg; zinco, 2000 mg; iodo, 1 mg; selênio, 0,3 mg; colistina 25 mg;

3.3 Experimento

3.3.1 Desempenho

Para a avaliação do desempenho dos animais (consumo diário de ração, ganho diário de peso e conversão alimentar), foram realizadas pesagens periódicas e registros do consumo de ração para cada unidade experimental. Diariamente foi feita a higienização das instalações, assim como o fornecimento de ração e a coleta de ração desperdiçada sobre o piso compacto da baia.

3.3.2 Morfometria de órgãos

Para avaliar a morfometria dos órgãos e a histologia do epitélio intestinal, utilizaram-se 20 leitões, sendo abatido um leitão por unidade experimental, após cerca de 12 horas de jejum, no 33º dia, totalizando quatro repetições por tratamento para essas variáveis. O animal escolhido foi de acordo com o peso vivo, sendo utilizado aquele que apresentou o peso mais próximo da média dos animais de cada bloco. Após o sacrifício do animal, foram feitas as pesagens dos órgãos digestivos (trato gastrintestinal total, intestino delgado vazio, ceco vazio, cólon vazio, pâncreas, fígado e vesícula biliar) e dos não digestivos (coração, pulmões, baço e rins). Com estes dados, foram calculados os pesos relativos dos órgãos e o comprimento relativo do intestino delgado, considerando o peso vivo dos animais no momento do abate e a relação peso/comprimento do intestino delgado.

3.3.3 Histologia do epitélio intestinal

Após a retirada e pesagem do trato gastrintestinal, foram coletadas amostras do duodeno de cerca de 2 cm de comprimento (15 cm após o esfíncter pilórico) e jejuno (1,5 m antes da junção do íleo com o intestino grosso) e feitas lâminas em duplicata para a realização da histologia do epitélio intestinal (altura das vilosidades, profundidade de cripta e relação altura de vilosidade/profundidade de cripta).

3.4 Delineamento experimental e análise dos dados

O delineamento experimental foi o de blocos casualizados (definidos pelo peso inicial dos animais, sexo e disposição das baias) com 5 tratamentos e 4 repetições (blocos) por tratamento para os dados de desempenho, morfometria dos órgãos e histologia do epitélio intestinal.

Todos os dados obtidos foram submetidos à análise de variância PROC GLM (General Linear Models) do SAS (STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM, 1993).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Desempenho

Os resultados de peso vivo, consumo diário de ração, ganho diário de peso e conversão alimentar nos períodos de 1 a 14 e 1 a 33 dias de experimento encontram-se, respectivamente, nas Tabelas 2 e 3. Os Apêndices A a D apresentam as médias por unidade experimental, respectivamente, do peso vivo, consumo diário de ração, ganho diário de peso e conversão alimentar.

Tabela 2 - Médias de peso vivo aos 14 dias (P14, kg), consumo diário de ração (CDR, kg/dia), ganho diário de peso (GDP, kg/dia) e conversão alimentar (CA) de leitões para o período de 1 a 14 dias de experimentação

Variáveis	Níveis de nucleotídeos na ração, ppm					CV ¹ (%)
	0	2.000	4.000	6.000	8.000	
P14 (kg)	7,60	7,36	7,96	7,51	7,52	3,43
CDR (kg/dia)	0,201	0,187	0,228	0,184	0,197	10,71
GDP (kg/dia)	0,147	0,137	0,178	0,139	0,147	13,29
CA	1,38	1,37	1,28	1,34	1,35	7,01

¹Coefficiente de variação

Tabela 3 - Médias de peso vivo aos 33 dias (P33, kg), consumo diário de ração (CDR, kg/dia), ganho diário de peso (GDP, kg/dia) e conversão alimentar (CA) de leitões para o período de 1 a 33 dias de experimentação

Variáveis	Níveis de nucleotídeos na ração, ppm					CV ¹ (%)
	0	2.000	4.000	6.000	8.000	
P33 (kg)	17,17	17,11	16,59	17,36	16,59	4,02
CDR (kg/dia)	0,505	0,510	0,539	0,499	0,482	7,06
GDP (kg/dia)	0,352	0,354	0,337	0,357	0,337	5,98
CA ²	1,43	1,45	1,60	1,40	1,43	3,73

¹Coefficiente de variação

²Efeito quadrático (P=0,003) dos níveis de nucleotídeos sobre CA

Não foi detectado qualquer efeito significativo ($P>0,05$) dos níveis de nucleotídeos sobre o ganho diário de peso e no consumo diário de ração durante os períodos de 1 a 14 e 1 a 33 dias de experimentação. Segundo Whitehair e Thompson (1956 *apud* MENTEN, 2001), é fundamental a existência de um desafio sanitário de campo suficiente para que os aditivos promotores do crescimento possam produzir efeitos significativos sobre o desempenho de aves e suínos. Diante do conhecimento dos problemas provocados pelo estresse do desmame, procurou-se fornecer um alojamento apropriado e uma dieta para suprir todas as exigências nutricionais, garantindo um adequado desempenho e minimizando todos fatores prejudiciais ao desenvolvimento dos leitões. Além disso, a creche em que foram alojados foi devidamente desinfetada, caiada e passou por vazão sanitário de duas semanas, procurando atender às práticas de higiene e sanidade e, conseqüentemente, existe a possibilidade de que todo e qualquer desafio tenha sido eliminado, dificultando a manifestação do efeito promotor dos nucleotídeos.

Tem-se observado que os nucleotídeos podem ser considerados essenciais em certas situações de doença, períodos de consumo limitado de nutrientes, crescimento rápido ou quando as necessidades dos tecidos são maiores do que a capacidade de síntese endógena (CARVER; WALKER, 1995). Assim, Yu et al. (2002) verificaram que leitões recém-desmamados que receberam tratamentos com nucleotídeos e glutamina, em diferentes níveis, apresentaram maior ganho de peso quando comparados aos que receberam tratamento controle. Na verdade, com aumento de 500 para 1.000 ppm de nucleotídeos (em combinação com a glutamina) na dieta, houve uma aceleração no crescimento dos animais, especialmente no período de 4 a 8 semanas de experimento.

Um outro aspecto importante, que pode ser ressaltado, é o fato de que os nucleotídeos têm proporcionado efeitos positivos no crescimento e maturação do intestino de ratos

(TSUJINAKA, 1999). Caso tais fatos também ocorram em leitões, isto pode ter importantes implicações nos estágios pós-desmame.

Além dos nucleotídeos, também os nucleosídeos para leitões recém-desmamados têm proporcionado elevação na quantidade de bactérias probióticas e redução nas concentrações de *Clostridium perfringens*, espécie de bactérias patogênicas, quando comparados com o tratamento controle (MATEO; DAVE; STEIN, 2004). As bactérias probióticas, normalmente, são responsáveis pela manutenção da saúde do hospedeiro, pela produção de vitaminas, aminoácidos e diminuição do pH intestinal.

Com relação à conversão alimentar no período de 1 a 14 dias de experimento, não foi verificada qualquer influência significativa ($P > 0,05$) dos níveis de nucleotídeos. No entanto, o tratamento de 4.000 ppm de nucleotídeos proporcionou melhora de cerca de 7 % na conversão alimentar dos leitões em relação ao tratamento controle. Já no período de 1 a 33 dias de experimentação, os níveis de nucleotídeos apresentaram efeito quadrático sobre a conversão alimentar ($P = 0,003$), conforme ilustra a Figura 4.

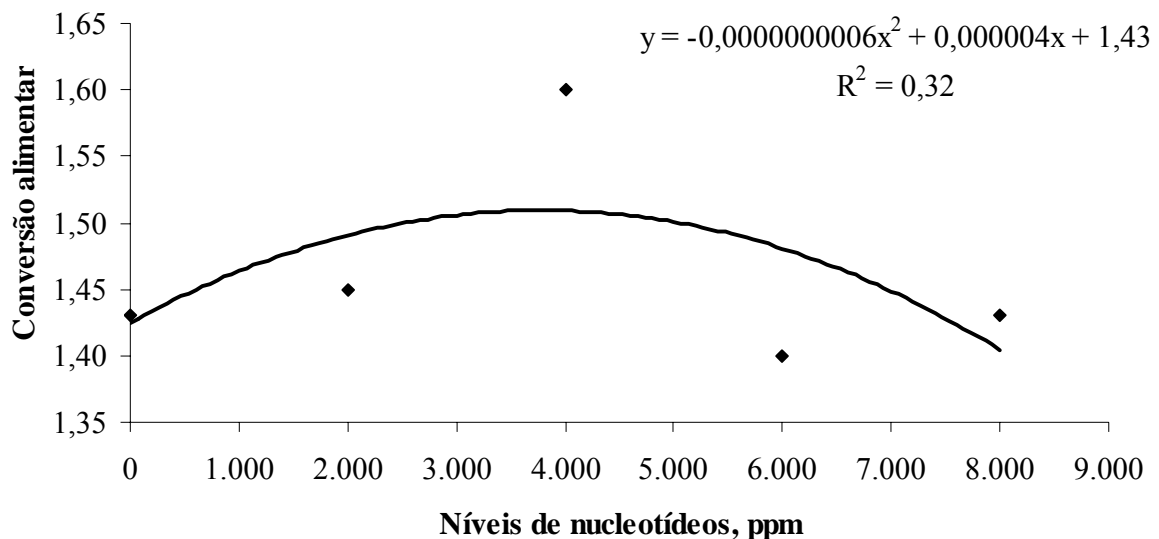


Figura 4 - Efeito quadrático ($P=0,003$) dos níveis de nucleotídeos na ração sobre a conversão alimentar dos leitões no período de 1 a 33 dias de experimentação

Não foi possível detectar qualquer fator que permitisse justificar a resposta quadrática da conversão alimentar aos níveis de nucleotídeos na dieta no período de 1 a 33 dias de experimentação, (em torno de 4.000 ppm houve a pior conversão alimentar), particularmente por não ter afetado o ganho diário de peso dos leitões e, pelo fato de que no período de 1 a 14 dias de experimentação o nível de 4.000 ppm de nucleotídeos proporcionou, numericamente, melhor conversão alimentar em relação aos outros níveis.

Os nucleotídeos utilizados neste estudo não apresentaram efeito benéfico sobre o desempenho dos animais, provavelmente devido às rações complexas (baseadas em milho, farelo de soja, soro de leite em pó, lactose, farinha de peixe, milho pré-gelatinizado, glúten de milho, aminoácidos sintéticos, acidificantes, óxido de zinco, palatabilizante, flavorizante), o que, possivelmente, minimizou o estresse nutricional, além de os leitões terem sido adequadamente alojados e as práticas de higiene e sanidade atendidas. Por outro lado, conforme relatos de Menten (2001), os aditivos promotores do crescimento normalmente apresentam efeitos benéficos em condições desfavoráveis de higiene, instalações, desbalanço nutricional, certos estados de infecções sub-clínicas, os aditivos poderiam, então, apresentar respostas superiores às encontradas em condições experimentais.

4.2 Morfometria dos órgãos

A Tabela 4 apresenta as médias dos pesos relativos (em porcentagem do peso vivo aos 33 dias) dos órgãos digestórios e não digestórios, assim como do comprimento, do comprimento relativo e da relação peso/comprimento do intestino delgado, em função dos tratamentos. Os Apêndices E e F apresentam os pesos absolutos dos órgãos e o peso vivo dos animais por unidade experimental.

Tabela 4 – Média dos pesos relativos (porcentagem do peso vivo) dos órgãos digestórios e não digestórios, do comprimento, do comprimento relativo e da relação peso/comprimento do intestino delgado, em função dos níveis de nucleotídeos

Órgãos	Níveis de nucleotídeos na ração, ppm					Pr > F	CV ¹ (%)
	0	2.000	4.000	6.000	8.000		
Estômago (%)	0,67	0,72	0,75	0,71	0,73	0,53	8,64
Pâncreas (%)	0,19	0,19	0,16	0,17	0,18	0,48	14,73
Fígado ² (%)	2,81	2,72	2,32	2,60	2,43	0,25	11,22
Vesícula biliar (%)	0,11	0,07	0,10	0,11	0,11	0,48	29,80
Intestino delgado (%)	4,15	4,13	3,66	3,96	4,08	0,06	8,32
Ceco (%)	0,23	0,23	0,22	0,25	0,23	0,84	17,32
Cólon ³ (%)	1,47	1,36	1,33	1,28	1,27	0,38	8,89
Pulmões (%)	1,25	1,27	1,18	1,23	1,32	0,20	8,68
Coração (%)	0,63	0,56	0,55	0,58	0,57	0,24	7,53
Rins (%)	0,55	0,55	0,54	0,58	0,56	0,82	8,22
Baço (%)	0,19	0,21	0,21	0,20	0,18	0,27	15,64
Comprimento ID ⁴ (m)	0,84	0,91	0,94	0,86	0,95	0,25	8,45
Comp. relativo ID ⁵ (m/kg PV)	1,14	1,13	1,07	1,17	1,05	0,50	9,17
Relação peso:comp.ID ⁶ (g)	47,10	45,96	42,06	44,88	42,81	0,63	14,43

¹Coefficiente de variação

²Efeito linear (P=0,07) dos níveis de nucleotídeos sobre o peso relativo do fígado

³Efeito linear (P=0,03) dos níveis de nucleotídeos sobre o peso relativo do cólon

⁴Comprimento do intestino delgado

⁵Comprimento relativo do intestino delgado (m/kg de peso vivo no momento do abate)

⁶Relação peso:comprimento do intestino delgado

Não foi observado qualquer efeito significativo ($P > 0,05$) dos níveis de nucleotídeos sobre o peso relativo dos órgãos digestórios e não digestórios, no comprimento, no comprimento relativo e na relação peso/comprimento do intestino delgado. Segundo Rao e McCracken (1992), os pesos dos órgãos variam com o consumo de energia e/ou proteína, sugerindo que mantidas as mesmas quantidades, os pesos serão semelhantes.

Com relação ao peso do fígado houve um efeito linear ($P = 0,07$) dos níveis de nucleotídeos sobre o peso relativo deste órgão (Figura 5). Na literatura os resultados são controversos. Enquanto alguns autores constataram que ratos recém-desmamados, alimentados com uma dieta sem nucleotídeos, apresentaram menor peso do fígado se comparado com ratos alimentados com uma dieta contendo 0,21% de nucleotídeos (NOVAK; CARVER; BARNES 1994), outros não observaram diferença no peso do fígado de ratos entre tratamentos com 0 ou 1% de nucleotídeos (LÓPEZ-NAVARRO et al., 1996). Porém, no presente estudo, não foi possível encontrar a justificativa para o efeito depressivo dos nucleotídeos sobre o peso relativo do fígado.

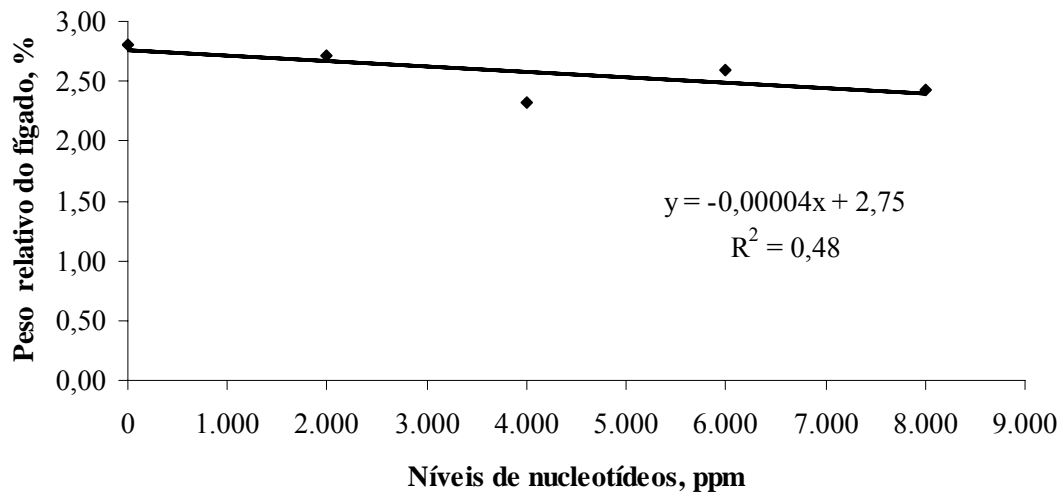


Figura 5 – Efeito linear ($P=0,07$) dos níveis de nucleotídeos sobre o peso relativo do fígado dos leitões

Analisando o peso relativo do cólon, pôde-se observar uma redução linear ($P=0,02$) com o aumento dos níveis de nucleotídeos na ração (Figura 6). No cólon, até 60 a 70% da energia utilizada pelas células epiteliais se originam dos produtos da fermentação microbiana (CUMMINGS; MacFARLENE, 1991).

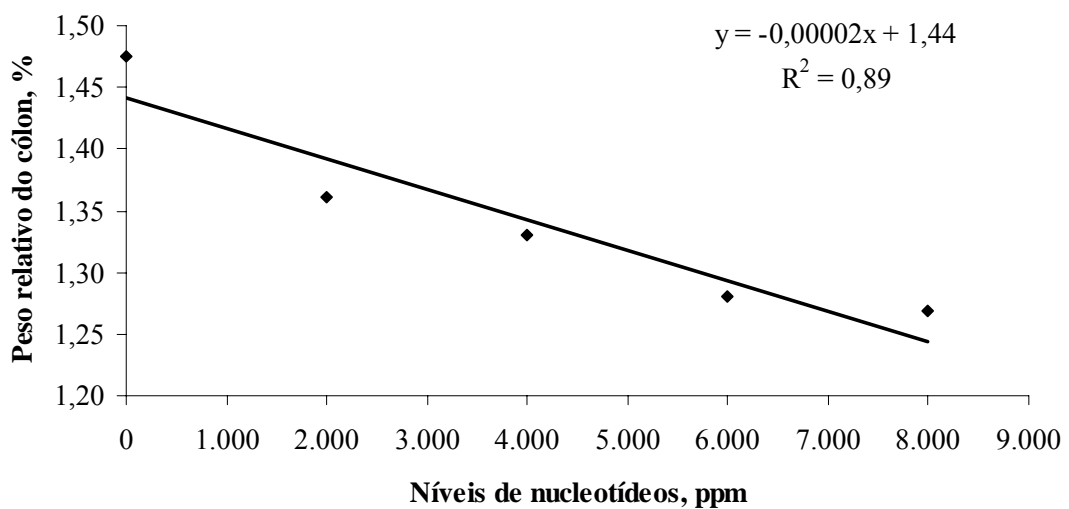


Figura 6 - Efeito linear ($P=0,03$) dos níveis de nucleotídeos na ração sobre o peso relativo do cólon dos leitões

No presente estudo, pode ter ocorrido uma menor fermentação microbiana, responsável pela produção de ácidos graxos voláteis, os quais são fontes de energia para os enterócitos, conforme postularam Lin e Visek (1991). Caso tenha havido menor produção de ácidos graxos voláteis, pode ter ocorrido, também, uma menor taxa de replicação celular no epitélio intestinal dos leitões proporcionando assim, a redução do peso relativo do cólon com o aumento dos níveis de nucleotídeos na ração. No entanto, não foi encontrada nenhuma informação na literatura relacionando os nucleotídeos com produção de ácidos graxos voláteis e, conseqüentemente, com o tamanho do cólon.

4.3 Histologia do epitélio intestinal

A Tabela 5 apresenta as médias de altura de vilosidades (AV, μm), de profundidade das criptas (PC, μm) e da relação altura de vilosidade /profundidade de cripta (AV/PC) do duodeno e jejuno, em função dos tratamentos.

Tabela 5 – Médias de altura de vilosidades (AV, μm), profundidade das criptas (PC, μm) e relação altura de vilosidade/profundidade de cripta (AV/PC) do duodeno e jejuno, em função dos níveis de nucleotídeos

	Níveis de nucleotídeos na ração, ppm					Pr > F	CV ¹ (%)
	0	2.000	4.000	6.000	8.000		
Duodeno							
AV, μm	1174,12	1046,28	738,73	1090,70	1176,51	0,87	58,40
PC, μm	32,07	33,09	31,79	32,97	26,94	0,33	29,48
AV/PC	37,45	30,61	20,26	39,64	45,82	0,47	53,56
Jejuno							
AV, μm	1406,75	1030,73	754,32	1671,85	1045,26	0,24	58,56
PC, μm	30,76	38,67	32,26	30,98	33,56	0,94	29,71
AV/PC	45,62	28,36	26,16	51,94	30,25	0,22	48,86

¹Coefficiente de variação

Não foram observados efeitos significativos ($P>0,05$) dos níveis de nucleotídeos sobre as variáveis altura de vilosidade, profundidade de cripta e relação altura de vilosidade/profundidade de cripta.

No período pós-desmame, há, normalmente, atrofia das vilosidades em decorrência do aumento na taxa de descamação epitelial em conseqüência do início do consumo de ração sólida, do baixo consumo de ração, de toxinas bacterianas e da adesão de bactérias aos enterócitos

(CERA, 1988). Sabe-se que quanto maior a altura das vilosidades e menor a profundidade das criptas, melhor a absorção de nutrientes e menores as perdas energéticas com o *turnover* celular.

A diminuição na área das vilosidades resulta em menor produção enzimática e, conseqüentemente, em diminuição na digestão de nutrientes (RIOPÉRES; SÁNCHEZ; CANTAÑO, 1991), o que predispõe o animal à má absorção, possível desidratação e condições de infecções entéricas (CERA, 1988).

Tem-se observado na literatura que dietas com nucleotídeos podem estimular a diferenciação dos enterócitos (SANDERSON; HE, 1994). Conseqüentemente, com suplementação de ácidos nucléicos normalmente proporciona maior proliferação das células da mucosa. Tal fato tem sido demonstrado com o desenvolvimento da mucosa intestinal de ratos, o que influencia a altura de vilosidade e profundidade de cripta na mucosa do jejuno (KISHIBUCHI et al., 1997; TSUJINAKA et al., 1999). Assim, Yu (2002) relatara que as médias de altura de vilosidade do duodeno e do jejuno de leitões recém-desmamados para dietas suplementadas com 1 a 1,5% de glutamina sintética, combinadas com 500 a 1000 ppm de nucleotídeos, foram maior que as médias encontradas para o tratamento controle, sendo que a combinação glutamina 1% + 1000 ppm de nucleotídeos proporcionou as maiores alturas de vilosidade nos dois segmentos do intestino delgado de leitões.

Uauy (1990), estudando crescimento e maturação intestinal, observou que ratos recém-desmamados e alimentados com ração suplementada com nucleosídeos apresentaram maior altura das vilosidades, quando comparados com o grupo controle. Em diversos experimentos com leitões na fase de creche, Boren et al. (2001 apud TIBBETTS, 2002), estudando os efeitos de proteínas vegetais, contendo extrato de cepa específica de levedura como fonte de nucleotídeos e peptídeos, sobre a morfologia intestinal, observaram melhora na relação altura da vilosidade/profundidade de cripta.

5 CONCLUSÕES

De maneira geral, os níveis de nucleotídeos na dieta não proporcionaram efeitos benéficos no desempenho de leitões recém-desmamados. Contudo, é importante ressaltar que, em relação ao tratamento controle, o melhor nível (4.000 ppm) para conversão alimentar no período de 1 a 14 dias (melhora de 7 %), foi o pior no período de 1 a 33 dias de experimentação, (piora de 12 %), muito embora sem afetar negativamente o ganho de peso e o consumo de ração. Com relação à morfometria dos órgãos e a histologia do epitélio intestinal dos animais, os nucleotídeos proporcionaram redução linear no peso relativo do fígado e do cólon. Assim, os nucleotídeos não evidenciaram o efeito promotor do crescimento de leitões na fase de creche, alimentados com dietas práticas complexas, baseadas em milho, milho pré-gelatinizado, soro de leite em pó, farelo de soja, levedura seca, farinha de peixe, glúten de milho, (suplementados com aminoácidos sintéticos, óxido de zinco e colistina) e alojados em adequadas condições de ambiente.

REFERÊNCIAS

- BERTO, D.A.; KRONKA, R.D.; SANTOS, H.S.L.; THOMAZ, M.C.; CURTARELLI, S.M. Efeitos do tipo de ração inicial sobre a morfologia intestinal e digestibilidade dos nutrientes em leitões. **Revista da Sociedade Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, v.25, p. 973-986, 1996.
- CARVER, D.J.; WALKER, W.A. The role of nucleotides in human nutrition. **Nutritional Biochemistry**, Stoneham, Mass., US: Butterworth Publishers v.6, 1995. p. 58-72.
- CERA, K.R. Effect of age, weaning and postweaning diet on small intestinal growth and jejunal morphology in young swine. **Journal of Animal Science**, Champaign, v.66, 1988. p. 574-584.
- CHAMPE, P.C.; HARVEY, R.A. **Bioquímica Ilustrada**. 2.ed. Porto Alegre: Artes médicas, 1996. 446p.
- CHIBA, L.I.; LEWIS, A.J.; SOUTHERN, L.L. Protein supplements. **Swine Nutrition**. Stoneham: Butterworth-Heinemann, 2001. p. 803-837.
- CUMMINGS, J.H.; MacFARLANE, G.T. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. **Journal of Applied Bacteriology**, Oxford, v. 70, 1991. p. 443-459.
- DELL'ORTO, V.; DI GIANCAMILLO, A.; SAVOINI, G. Influence of nucleotides and glutamine dietary supplementation on gut health of weanling piglets. **Journal of Animal Science**, Champaign, v.80, Suppl.1, p. 220, 2002.
- FONTES, D.O.; MOREIRA, H.F.V.; FERREIRA, R.A.; VELOSO, C. Avanços na nutrição de leitões. IN: **Nutrição animal: tópicos avançados**, São Paulo: Secretaria de Agricultura, Departamento de Produção Animal, p. 50, Ed., 2003.

GASKINS, H.R.; KELLEY, K.W. Immunology and neonatal mortality. In: VARLEY, M.A. (Ed.). **The neonatal pig: development and survival**. Wallingford: CAB International, 1995. p.39-55.

HAMOSH, M. Introduction: Should infant formulas be supplemented with bioactive components and conditionally essential nutrients present in human milk? **Journal of Nutrition**, Philadelphia, v.127, 1997. p. 971-974.

HAMPSON, D.J.; KIDDER, D.E. Influence of creep feeding and weaning on brush border enzyme activities in the piglet small intestine. **Research in Veterinary Science**, London, v.40, 1986. p. 24 – 31.

HOLEN, E.; JONSSON, R. Dietary nucleotides and intestinal cell lines: 1. Modulation of growth. **Nutrition Research**, Tarrytown, v.24, p. 197-207, 2004.

HOUDJIK, G.M.; HARTEMINK, R.; KETRIEN, M.J. Fructooligosaccharides and transgalactooligosaccharides in weanling pigs diet. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM “NON DIGESTIBLE OLIGOSACCHARIDES HEALTHY FOOD FOR THE COLON”, 1997, Wageningen. **Proceedings...** Wageningen, 1997. p. 69-78.

KISHIBUCHI, M.; TSUJINAKA, T.; YANO, M.; MORIMOTO, T.; IIJIMA, S.; OGAWA, A.; SHIOZAKI, H.; MONDEN, M. Effects of nucleosides and a nucleotide mixture on gut mucosal barrier function on parenteral nutrition in rats. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, Silver Spring, Mar-Apr; v. 21, n.2, p. 104-111, 1997.

KULKARNI, A.D.; RUDOLPH, F.B.; VAN BUREN, C.T. The role of dietary sources of nucleotides in immune function: a review. **Journal Nutrition**, Philadelphia, v.124, p.1442-1446, 1994.

LAY JR., D.C.; MATTERI, R.L.; CARROL, J.A.; FANGMAN, T. J.; SAFRANSKI, T. J. Pre weaning survival in swine. **Journal of Animal Science**, Champaign, v.80, suppl.1, p.E74-E86, 2002.

LIN, H.C.; VISEK, W.J. Colon mucosal cell damage by ammonia in rats. **Journal Nutrition**, Philadelphia, v. 121, p. 887-893, 1991.

LÓPEZ-NAVARRO, A.T.; ORTEGA, M.A.; RAGÓN J.; GIL, A; SÀNCHEZ-POZO, A. Deprivation of dietary nucleotides decreases protein synthesis in the liver and the small intestine in rats. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 110, p. 1760–1769, 1996.

MACHADO, G.S.; FONTES, D.O. Ativação do sistema imune e sua correlação com a produção e a nutrição de suínos. **Caderno Técnico Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, n.42, p.27-44, 2003.

MATEO, C.D.; DAVE, R.I.; STEIN, H.H. Effect of supplemental nucleosides for newly weaned pigs. **Journal of Animal Science**, Champaign. v.2, p. 21, 2004.

MENTEN, J.F.M. Aditivos alternativos na produção de aves: probióticos e prebióticos. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA, 38, 2001, Piracicaba. **Anais...** Piracicaba: Sociedade Brasileira de Zootecnia, 2001. p. 141-157.

MOOG, F. The lining of the small intestine. **Scientific American**, New York. v.5, p. 116-125, 1981.

NILSEN, J.P.; KJAERGAARD, H.D.; KRISTENSEN, C.S. Colostrum uptake – effect on health and daily gain until slaughter. In: INTERNATIONAL PIG VETERINARY SOCIETY CONGRESS 18, 2004, Hamburg. **Proceedings...** Hamburg: IPVS, v.2, 2004. p. 722.

NOVAK, D.A; CARVER, JD; BARNES, L.A. Dietary nucleotides affect hepatic growth and composition in the weanling mouse. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, Silver Spring, v. 18 p.62–66, 1994.

PENZ JR. A.M.; PENS, G.L. Colostro. **Suínos & Cia**, Campinas, n.8, p. 25-26, 2004.

PLUSKE, J.R.; WILLIAMS, I.H.; AHERNE, F.X. Nutrition of the neonatal pig. In: VARLEY, M.A. (Ed.). **The neonatal pig development and survival**. Wallingford: CAB International, 1995. p. 187-235.

RAO, D.S; Mc CRACKEN, K.J. Energy: protein interactions in growing boars on high genetic potential for lean growth. 1 Effects on growth, carcass characteristic and organ weights. **Animal Production**, Bletchley, v. 54, p. 75-82, 1992.

RIOPÉREZ, J.; SÁNCHEZ, C.P.; CANTAÑO, M. Estudio histopatológico del ileon de lechones precozmente destetados dependiente del cereal utilizado en su alimentación. **Archivos de Zootecnia**, Cordoba, v.40, p. 261-271, 1991.

RODWELL, V.W. MURRAY, R.K., GRANNER, D.K., MAYES, P.A. Estrutura, função e replicação das macromoléculas informacionais. IN: **Harper: Bioquímica**. 9.ed São Paulo: Atheneu, 2002. p. 375-385.

ROSTAGNO, H.S. **Tabelas brasileiras para aves e suínos**: composição de alimentos e exigências nutricionais. 2.ed. Viçosa: Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Zootecnia, 2005. p. 186.

SANDERSON, I.R.; HE, Y. Nucleotide uptake and metabolism by intestinal epithelial cells. **Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 2, p. 124- 137, 1994.

STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM INSTITUTE. **SAS user's guide**: statistics. Carry, 1993. 155p.

TIBBETTS, G.W. Nucleotides from yeast extract: potential to replace animal protein sources in food animal diets. In: ANNUAL SYMPOSIUM OF NUTRITIONAL BIOTECHNOLOGY IN THE FEED AND FOOD INDUSTRIES 18, 2002, Nottingham. **Proceedings...** Nottingham, 2002. p. 435-443.

TSUJINAKA, T.; IJIMA S.; KIDO Y.; HOMMA T.; EBISUI C.; KAN K.; IMAMURA I.; FUKUI H.; MORI T. Nucleotides and intestine. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, Silver Spring, v. 23, Suppl 5, p. 74-77, 1999.

TIZARD, I.R. **Imunologia veterinária**. 5.ed. São Paulo: Roca, 1998. 545p.

UAUY, R.; STRINGEL, G.; THOMAS, R.; QUAN, R. Effect of dietary nucleosides on growth and maturation of the developing gut in the rat. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, Philadelphia, v. 10, p. 497-503, 1990.

YAMAMOTO, S.; WANG, M.F.; ADJEI, A.A.; AMEHO, C.K. Role of nucleosides and nucleotides in the immune system, gut reparation after injury, and brain function. **Nutrition**, London, v.13, p. 372-374, 1997.

YU, I.T.; WU, J.F.; YANG, P.C.; LIU, C.Y.; LEE, D.N.; YEN, H.T. Roles of glutamine and nucleotides in combination in growth, immune responses and FMD antibody titres of weaned pigs. **Animal Science**, Penicuik. v.75, p. 379-385, 2002.

APÊNDICES

APÊNDICE A. Peso vivo (kg) dos animais ao 1º, 14º e 33º dia do período experimental considerando a média da unidade experimental

Dias de experimento	Bloco	Níveis de nucleotídeo na ração, ppm				
		0	2.000	4.000	6.000	8.000
1º dia	1	6,35	6,08	6,13	6,39	6,10
	2	5,55	5,52	5,47	5,56	5,46
	3	5,43	5,32	5,43	5,45	5,40
	4	4,83	4,85	4,87	4,86	4,88
	Média	5,54	5,44	5,48	5,57	5,46
14º dia	1	8,47	8,16	8,92	8,19	8,19
	2	7,38	7,13	8,09	7,66	7,21
	3	7,22	7,05	7,80	7,25	7,78
	4	7,33	7,09	7,04	6,92	6,88
	Média	7,60	7,36	7,96	7,51	7,52
33º dia	1	19,21	18,31	17,67	17,79	17,79
	2	15,91	16,45	16,52	17,81	16,05
	3	16,58	16,30	16,27	16,99	17,25
	4	16,96	17,37	15,89	16,84	15,28
	Média	17,17	17,11	16,59	17,36	16,59

APÊNDICE B. Consumo diário de ração por leitão (kg) nos períodos de 1 a 14 e 1 a 33 dias, considerando a média da unidade experimental

Dias de experimento	Bloco	Níveis de nucleotídeo na ração, ppm				
		0	2.000	4.000	6.000	8.000
1 a 14 dias	1	226	213	252	199	205
	2	181	162	250	188	180
	3	189	162	228	168	211
	4	206	210	180	181	190
	Média	201	187	228	184	197
1 a 33 dias	1	582	538	578	493	509
	2	462	489	562	513	455
	3	488	475	542	481	519
	4	538	473	510	445	538
	Média	518	494	548	483	505

APÊNDICE C. Ganho diário de peso por leitão (kg) nos períodos de 1 a 14 e 1 a 33 dias, considerando a média da unidade experimental

Dias de experimento	Bloco	Níveis de nucleotídeo na ração, ppm				
		0	2.000	4.000	6.000	8.000
1 a 14 dias	1	151	149	200	128	149
	2	130	115	187	150	125
	3	128	123	169	129	170
	4	179	160	155	147	143
	Média	147	137	178	139	147
1 a 35 dias	1	389	371	350	345	354
	2	314	331	335	371	321
	3	338	333	328	350	359
	4	367	379	334	363	315
	Média	352	354	337	357	337

APÊNDICE D. Conversão alimentar nos períodos de 1 a 14 e 1 a 33 dias, considerando a média da unidade experimental

Dias de experimento	Bloco	Níveis de nucleotídeo na ração, ppm				
		0	2.000	4.000	6.000	8.000
1 a 14 dias	1	1,49	1,43	1,26	1,55	1,37
	2	1,39	1,40	1,34	1,25	1,44
	3	1,47	1,31	1,35	1,31	1,24
	4	1,15	1,32	1,16	1,23	1,33
	Média	1,38	1,37	1,28	1,34	1,35
1 a 35 dias	1	1,49	1,45	1,65	1,43	1,44
	2	1,47	1,48	1,68	1,38	1,42
	3	1,44	1,43	1,65	1,38	1,44
	4	1,33	1,42	1,42	1,41	1,41
	Média	1,43	1,45	1,60	1,40	1,43

APÊNDICE E. Pesos absolutos (g) dos órgãos digestórios e peso vivo (kg) dos animais abatidos ao final do período experimental

Níveis de nucleotídeo (ppm)	Bloco	Estômago vazio (g)	Pâncreas (g)	Fígado (g)	Vesícula biliar (g)	ID vazio ¹ (g)	Peso vivo (kg)
0	1	132	35	519	22	613	17,94
	2	98	28	378	17	733	16,28
	3	128	29	461	11	723	16,36
	4	125	31	513	16	714	16,58
	Média	121	31	478	17	696	16,79
2.000	1	121	31	461	13	657	18,02
	2	123	33	470	11	739	16,50
	3	96	31	481	16	717	16,54
	4	112	25	414	12	588	15,38
	Média	113	30	457	13	675	16,61
4.000	1	132	27	337	14	650	17,14
	2	116	26	398	20	556	15,84
	3	122	34	462	11	759	16,58
	4	134	29	447	18	635	16,56
	Média	126	29	411	16	650	16,53
6.000	1	132	23	367	23	611	17,06
	2	128	25	476	11	703	16,48
	3	114	21	349	11	578	15,82
	4	119	34	473	19	628	16,16
	Média	123	26	416	16	630	16,38
8.000	1	133	31	461	13	657	18,14
	2	127	36	426	24	764	16,88
	3	115	29	382	17	649	15,96
	4	115	30	356	25	717	15,98
	Média	123	32	406	20	697	18,14

¹ Intestino delgado vazio

APÊDICE F. Pesos absolutos (g) dos órgãos digestórios e não digestórios, assim como do comprimento e da relação peso:comprimento do intestino delgado e peso vivo (kg) dos animais abatidos ao final do período experimental

Níveis de nucleotídeo (ppm)	Bloco	Ceco vazio (g)	Cólon vazio (g)	Pulmões (g)	Coração (g)	Rins (g)	Baço (g)	Comp ¹ (m)	Relação ² P/C (g/m)	PV ³ (kg)
0	1	31	240	210	112	104	26	14,61	41,96	17,94
	2	36	232	198	94	82	26	13,51	54,26	16,28
	3	32	249	175	101	97	32	16,30	44,36	16,36
	4	43	240	209	114	87	38	14,93	47,82	16,58
	Média	36	240	198	105	93	31	14,84	47,10	16,79
2.000	1	44	246	222	95	98	37	15,36	42,77	18,02
	2	45	247	216	84	85	33	14,63	50,51	16,50
	3	44	276	223	106	97	34	13,63	52,60	16,54
	4	31	207	186	88	81	33	15,49	37,96	15,38
	Média	41	244	212	93	90	34	14,78	45,96	16,61
4.000	1	32	228	191	98	90	31	16,13	40,30	17,14
	2	38	194	169	88	91	32	17,46	31,84	15,84
	3	32	204	217	107	98	35	14,80	51,28	16,58
	4	40	224	216	90	88	44	14,17	44,81	16,56
	Média	36	213	198	96	92	36	15,64	42,06	16,53
6.000	1	30	215	201	90	94	29	13,29	45,97	17,06
	2	30	205	198	100	87	32	13,15	53,46	16,48
	3	34	234	202	87	88	30	14,36	40,25	15,82
	4	36	234	192	102	112	44	15,76	39,85	16,16
	Média	33	222	198	95	95	34	14,14	44,88	16,38
8.000	1	44	241	211	107	105	36	16,77	39,18	18,14
	2	36	219	195	98	95	35	15,80	48,35	16,88
	3	44	185	213	89	88	26	14,33	45,29	15,96
	4	32	206	262	88	89	26	16,83	42,60	15,98
	Média	39	213	220	96	94	31	15,93	43,86	16,74

¹Comprimento do intestino delgado

²Relação entre peso e comprimento do intestino delgado

³Peso vivo