



MELISSA FABÍOLA DOS SANTOS ALVES MENDES

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM L-ARGININA
DURANTE A LACTAÇÃO SOBRE A FUNCIONALIDADE DA
GLÂNDULA MAMÁRIA E DESEMPENHO DE FÊMEAS
SUÍNAS DE DESCARTE**

**LAVRAS – MG
2022**

MELISSA FABÍOLA DOS SANTOS ALVES MENDES

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM L-ARGININA DURANTE A
LACTAÇÃO SOBRE A FUNCIONALIDADE DA GLÂNDULA
MAMÁRIA E DESEMPENHO DE FÊMEAS SUÍNAS DE DESCARTE**

Tese apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, área de Nutrição e Produção de Não Ruminantes, para a obtenção do título de Doutora.

Orientador
Prof. Dr. Márvio Lobão Teixeira de Abreu

**LAVRAS – MG
2022**

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Mendes, Melissa dos Santos Alves.

Efeito da suplementação com L-arginina durante a lactação sobre a funcionalidade da glândula mamária e desempenho de fêmeas suínas de descarte / Melissa dos Santos Alves Mendes. - 2022.

106 p.

Orientador(a): Márvio Lobão Teixeira de Abreu.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Lavras, 2022.
Bibliografia.

1. Nutrição. 2. fêmeas suínas. 3. aminoácidos. I. Teixeira de Abreu, Márvio Lobão. II. Título.

MELISSA FABÍOLA DOS SANTOS ALVES MENDES

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM L-ARGININA DURANTE A LACTAÇÃO
SOBRE A FUNCIONALIDADE DA GLÂNDULA MAMÁRIA E DESEMPENHO DE
FÊMEAS SUÍNAS DE DESCARTE**

**EFFECT OF L-ARGININE SUPPLEMENTATION DURING LACTATION ON
MAMMARY GLAND FUNCTIONALITY AND PERFORMANCE OF DISCARD SOW**

Tese apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, área de Nutrição e Produção de Não Ruminantes, para a obtenção do título de Doutora.

APROVADA em 30 de março de 2022.
Dr. Leonardo da Silva Fonseca - UFVJM
Dr. Alexandre de Oliveira Teixeira - UFJS
Dra. Edison José Fassani - UFLA
Dra. Tathiane Ramalho Santos Gionbelli - UFLA

Prof. Dr. Márvio Lobão Teixeira de Abreu
Orientador

**LAVRAS – MG
2022**

À minha família que é a minha maior torcida e apoio.

Dedico

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado forças para concluir apesar das adversidades.

Agradeço a minha família por sempre me incentivar e apoiar minhas decisões.

Agradeço em especial minha mãe Denise e minha Madrinha Ruth meus maiores exemplos de mulher.

A CAPES, pela concessão da bolsa de doutorado e à FAPEMIG, pelo financiamento do projeto.

Ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia da UFLA, pela oportunidade de realização do Doutorado.

Aos professores do DZO da UFLA, por todo conhecimento compartilhado e ao meu orientador.

Esse trabalho não seria possível sem meus amigos e colegas de equipe, agradeço ao Jorge meu grande amigo e inspiração como pessoa e profissional.

Agradeço aos amigos do Nesui em especial os integrantes do Nufsui, pelo companheirismo no dia a dia. Ao Luciano, Rodrigo, Thais, Joana e Professor pela ajuda na condução do experimento a campo. A Andressa, Aline, Marlon, Gizele, Pedro, Luciano, Jeferson, Thais, por tornar meus dias nessa caminhada mais leves e cuidar de mim como uma família faria.

Agradeço ao meu irmão Igor que conviveu comigo grande parte desse período me fazendo companhia e auxiliando no dia a dia e a torcida de minhas amigas queridas Amanda, Carla e Geusa

Agradeço ao Fábio pelas inúmeras reuniões e auxílio na escrita deste trabalho.

Agradeço imensamente a colaboração da Tathiane e Stephânia nas análises laboratoriais.

Aos membros da banca examinadora que tão gentilmente aceitaram participar e colaborar com esta tese.

RESUMO

As fêmeas suínas modernas são altamente produtivas e apresentam uma elevada exigência nutricional, estratégias nutricionais têm sido amplamente estudadas com o objetivo de otimizar a eficiência produtiva dessas fêmeas e minimizar as consequências da alta produtividade. Dentre os nutrientes que participam de funções metabólicas importantes, destaca-se a L-arginina, um aminoácido funcional apontado em estudos como benéfico em vários aspectos reprodutivos das fêmeas, no entanto alguns pontos ainda não estão esclarecidos. Sendo assim o objetivo desta pesquisa foi esclarecer como a suplementação de L-arginina durante a lactação influencia na expressão de alguns genes importantes para o tecido da glândula mamária e a possível influência da posição da glândula sobre parâmetros de desempenho em fêmeas pré-selecionadas para o descarte. O estudo 1 teve como objetivo revisar os dados de estudos que realizaram a suplementação da L-arginina em momentos chave para o desenvolvimento da glândula mamária, sendo eles o terço final da gestação e a lactação. Vinte e um estudos foram selecionados e tiveram seus resultados sumarizados de forma a avaliar os efeitos da suplementação da L-arginina sobre parâmetros relacionados ao desenvolvimento da glândula mamária. A suplementação dietética de arginina em fêmeas no terço final de gestação e/ou lactação pode beneficiar o ganho de peso dos leitões na fase de maternidade e o peso ao desmame. A suplementação da L-arginina durante a lactação favorece a produção de leite devido principalmente a modulação dos níveis dos hormônios prolactina e insulina. Mais estudos são necessários para avaliar o impacto da suplementação sobre o tecido das glândulas mamárias. Para estabelecer um plano de suplementação com a L-arginina aspectos relacionados ao período de suplementação devem ser melhor avaliados. O objetivo do estudo do artigo 2 foi avaliar os efeitos da suplementação da L-arginina sobre parâmetros de desempenho, modulação nutricional do leite, expressão gênica e status redox da glândula mamária de fêmeas suínas lactantes. Foram utilizadas 24 matrizes suínas selecionadas como pré-descarte, de mesma linhagem genética em uma granja comercial, localizada no município de Oliveira, MG. O delineamento utilizado foi inteiramente casualizado, com uma dieta controle (CON) e uma dieta suplementada com 1,0% de arginina (ARG), o aminoácido foi suplementado de forma *on top*, durante toda fase de lactação. Foram avaliados parâmetros de desempenho da fêmea suína e dos leitões, composição aminoacídica do leite, níveis de progesterona e prolactina sanguíneos, parâmetros do status redox e histologia no tecido da glândula mamária, expressão gênica de genes impor. Fêmeas alimentadas com L-arginina apresentaram menor consumo de ração e maior perda de peso durante o período de lactação. Leitões que amamentaram nas glândulas inguinais apresentaram menor desempenho ao desmame independente da dieta adotada. Não houve efeito da suplementação nos níveis sanguíneos de progesterona e prolactina no período de lactação. O perfil aminoacídico do leite não foi influenciado pela suplementação de L-arginina. O gene COX-1 apresentou menor expressão de RNA mensageiro (mRNA) nas posições torácica e abdominal do tratamento com L-arginina, e o SLC27A4 foi mais expresso nas posições torácica e inguinal. A suplementação com L-arginina não afetou a proporção em área avaliada nas lâminas histológicas de tecido parenquimatoso, adipócitos ou vasos sanguíneos do tecido mamário. A capacidade antioxidante do tecido foi melhorada com a suplementação de L-arginina. Esses achados mostram que a suplementação de 1,0% de ARG em fêmeas lactantes aumenta a expressão da proteína transportadora de ácidos graxos e modula processos inflamatórios e a produção de prostaglandinas reduzindo a expressão de COX 1. Melhora o *status* redox do tecido da glândula mamária, porém não influencia no desempenho da fêmea selecionada como pré-descarte e dos leitões bem como nas características do leite.

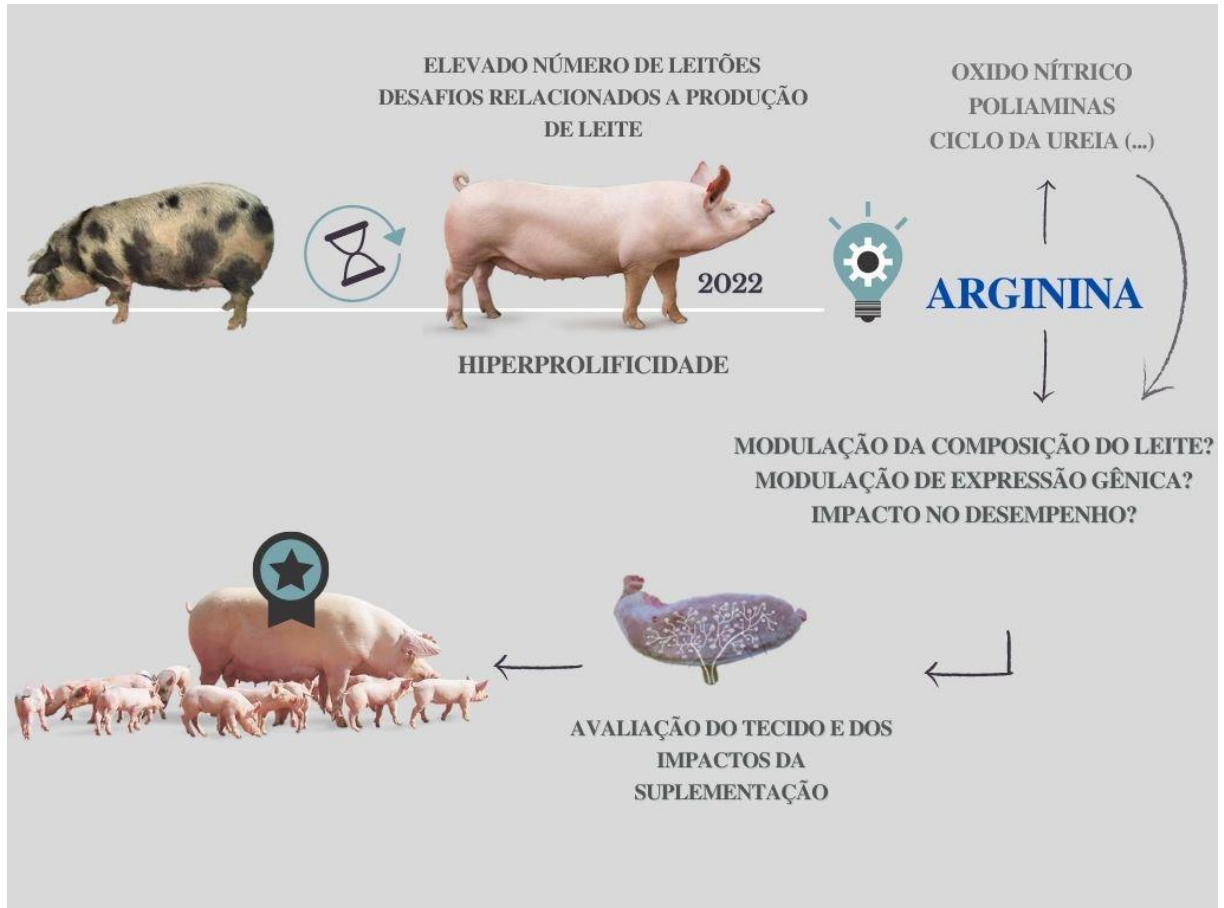
Palavras-chave: Aminoácido funcional. Expressão gênica. Lactogênese. Nutrição.

ABSTRACT

Modern sows are highly productive and have a high nutritional requirement, nutritional strategies have been widely studied in order to optimize the productive efficiency of these females and minimize the consequences of high productivity. Among the nutrients that participate in important metabolic functions, L-arginine stands out, a functional amino acid indicated in studies as beneficial in several reproductive aspects of sows, however some points are still not clarified. Therefore, the objective of this research was to clarify how L-arginine supplementation during lactation influences the expression of some genes important for mammary gland tissue and the possible influence of gland position on performance parameters in pre-selected females for the discard. Study one aimed to review data from studies that performed L-arginine supplementation at key moments for the development of the mammary gland, being the final third of pregnancy and lactation. Twenty-one studies were selected and their results were summarized in order to evaluate the effects of L-arginine supplementation on parameters related to the development of the mammary gland. Dietary supplementation of arginine in sows in the final third of gestation and/or lactation may benefit the weight gain of piglets in the farrowing phase and the weight at weaning. L-arginine supplementation during lactation favors milk production mainly due to the modulation of the levels of prolactin and insulin hormones. More studies are needed to assess the impact of supplementation on mammary gland tissue. To establish a supplementation plan with L-arginine, aspects related to the supplementation period should be better evaluated. The aim of the study in article 2 was to evaluate the effects of L-arginine supplementation on performance parameters, nutritional modulation of milk, gene expression and redox status of the mammary gland of lactating sows. Twenty-four sows of the same genetic lineage were used in a commercial farm, located in the municipality of Oliveira, MG. The design used was completely randomized, with a control diet (CON) and a diet supplemented with 1.0% arginine (ARG), the amino acid was supplemented on top during the entire lactation phase. Performance parameters of the sow and piglets, amino acid composition of milk, blood levels of progesterone and prolactin, parameters of redox status and histology in mammary gland tissue, gene expression of impose genes were evaluated. Females fed with L-arginine had lower feed intake and greater weight loss during the lactation period. Piglets that suckled in the inguinal glands showed lower performance at weaning regardless of the diet adopted. There was no effect of supplementation on blood levels of progesterone and prolactin during lactation. The amino acid profile of milk was not influenced by L-arginine supplementation. The COX-1 gene showed lower messenger RNA (mRNA) expression in the thoracic and abdominal positions of treatment with L-arginine, and SLC27A4 was more expressed in the thoracic and inguinal positions. Supplementation with L-arginine did not affect the proportion in area evaluated on histological slides of parenchymal tissue, adipocytes or blood vessels of breast tissue. Tissue antioxidant capacity was improved with L-arginine supplementation. These findings show that 1.0% ARG supplementation in lactating females increases the expression of the fatty acid transporter protein and modulates inflammatory processes and the production of prostaglandins by reducing the expression of COX-1. It improves the redox status of mammary gland tissue, but does not influence sow and piglet performance as well as milk characteristics

Keywords: Functional amino acid. Gene expression. Lactogenesis. Nutrition.

Efeito da suplementação com l-arginina durante a lactação sobre a funcionalidade da glândula mamária e desempenho de fêmeas suínas de descarte



SUMÁRIO

PRIMEIRA PARTE	10
1 INTRODUÇÃO	10
2. REFERENCIAL TEÓRICO	11
2.1 A Matriz suína hiperprolífica	11
2.3 A fase lactacional e sua importância na suinocultura	14
2.3.1 Desenvolvimento da glândula mamária na gestação e lactação	17
2.3.2 Anatomia e funcionalidade das diferentes glândulas	21
2.3.3 Metabolismo aminoacídico na glândula mamária.....	23
2.3.4 Produção e composição do leite	26
2.4 Estresse oxidativo e desempenho da matriz suína lactante	28
2.5 Importância da Arginina na nutrição da fêmea suína lactante	29
REFERÊNCIAS	33
SEGUNDA PARTE – ARTIGOS.....	41
ARTIGO 1.....	41
EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE L-ARGININA NA DIETA DE FÊMEAS SUÍNAS NO TERÇO FINAL DA GESTAÇÃO E LACTAÇÃO DE SOBRE A GLÂNDULA MAMÁRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	41
ARTIGO 2.....	73
EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM L-ARGININA DURANTE A LACTAÇÃO SOBRE A FUNCIONALIDADE DA GLÂNDULA MAMÁRIA E DESEMPENHO DE FÊMEAS SUÍNAS DE DESCARTE	73

PRIMEIRA PARTE

1 INTRODUÇÃO

A suinocultura industrial atual é composta por matrizes suínas hiperprolíficas, as quais, apresentam elevado potencial produtivo o que pode impactar na capacidade de atendimento das necessidades nutricionais destas fêmeas na gestação e lactação prejudicando a formação/desenvolvimento da glândula mamária, produção de leite e a qualidade da leitegada desmamada. Por isso, faz-se necessário a utilização de dietas que atendam às exigências nutricionais para suportar a elevada demanda por nutrientes.

Ajustes nutricionais devem ser implementados e, dentre estes, incluem um melhor aporte de proteína e aminoácidos. Os aminoácidos apresentam funções importantes na nutrição das fêmeas em lactação, alguns aminoácidos possuem a capacidade de participar da regulação de vias metabólicas importantes do corpo animal, de maneira a favorecer aspectos importantes como a funcionalidade e desenvolvimento da glândula mamária. Dentre estes, destaca-se a arginina como um aminoácido fundamental para muitas funções metabólicas de diversos tecidos.

A L-arginina e seus precursores exercem inúmeras funções no corpo, como síntese de proteínas, melhorias no fluxo sanguíneo, sinalização celular dentre outros mecanismos essenciais para a fase de lactação. Considerando os papéis funcionais da arginina, é possível que o aminoácido possa desempenhar outras funções nos tecidos mamários além da constituição das proteínas do leite, como por exemplo, aumentar o fluxo sanguíneo e melhorar a composição nutricional do leite, modular a expressão de alguns genes importantes para o bom funcionamento do tecido mamário.

Entretanto, algumas respostas fisiológicas promovidas pela arginina em fêmeas na fase de lactação ainda precisam ser esclarecidas. Por esse motivo, objetivou-se investigar os efeitos da suplementação de 1,0% de L-arginina para fêmeas suínas em lactação, avaliando o desempenho das fêmeas e da leitegada, a composição aminoacídica do leite, o desenvolvimento vascular da glândula mamária, a expressão de genes importantes e o status redox do tecido da glândula mamária.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A Matriz suína hiperprolífica

A seleção genética para maior prolificidade é apontada como uma das principais causas para a diminuição da sobrevivência dos leitões e os desafios relacionados a saúde reprodutiva das fêmeas suínas. Ao longo das últimas décadas, a produção de suínos se tornou mais eficiente, principalmente devido ao aumento significativo do tamanho da leitegada. No entanto, como consequência dessa melhoria, pode-se observar o surgimento de alguns desafios advindos da hiperprolificidade. Leitegadas numerosas aumentam a duração do parto e diminui o peso do leitão ao nascimento e, portanto, impactam sobre a vitalidade dos leitões, a absorção dos componentes do colostro, a sobrevivência do leitão e aumenta a probabilidade da fêmea ser removida do plantel devido à falhas reprodutivas (BAXTER; SCHMITT; PEDERSEN, 2020).

A hiperprolificidade apresenta-se como um desafio para o desempenho da fêmea, relacionado principalmente ao parto, produção de colostro e leite, sobrevivência do leitão neonato e fertilidade. A seleção contínua para porcas hiperprolíficas aumenta o risco de uma maior prevalência de leitões submetidos a crescimento intrauterino retardado (CIUR) (HANSEN et al., 2019). Nas fêmeas modernas, cerca de 20% a 32% dos leitões sofrem de crescimento intrauterino retardado durante o desenvolvimento fetal, e tanto leitões CIUR quanto leitões com baixo peso ao nascer apresentam maior risco de mortalidade durante a fase de maternidade (BAXTER; EDWARDS, 2018; HANSEN et al., 2018). O manejo de leitões nessas condições requer intervenções mais direcionadas e efetivas. Há também o aumento da competição no úbere, o que promove redução da ingestão de colostro por leitão, agravado pela variação de peso ao nascimento (DECLERCK et al., 2017; HASAN et al., 2019).

O peso médio ao nascimento dos leitões diminui com o aumento do tamanho da leitegada, ao passo que a variação de peso dos leitões ao nascimento aumenta (QUINIOU et al., 2002). Essa maior variação de peso apresenta correlação negativa com a sobrevivência na fase de maternidade (MILLIGAM et al., 2002), indicando que as consequências da hiperprolificidade impactam no desempenho da matriz suína durante a fase de lactação. Devido apenas ao aumento de fetos presentes no útero, Sobestiansky et al. (2012) observaram aumento na mortalidade fetal, a taxa de mumificados, por exemplo, aumentou sem nenhuma associação com uma causa infecciosa. A mortalidade de leitões na fase de maternidade também é algo preocupante no cenário da suinocultura contemporânea, sendo uma das motivações para os programas de melhoramento genético mudarem o foco do aumento do tamanho da leitegada

para o número de leitões nascidos vivos (RIDDERSHOLM; KRISTINA, 2021). A associação entre o elevado tamanho da leitegada e a mortalidade é resultado de uma série de fatores, que inclui o aumento na duração do parto e o aumento associado de natimortos e leitões sofrendo de hipóxia (BAXTER; SCHMITT; PEDERSEN, 2020; LANGENDIJK et al., 2018).

A fêmeas hiperprolíficas apresentam necessidades altamente especializadas e intervenções em momentos críticos como o parto influenciam na viabilidade dos leitões. A duração do parto tem relação direta com a mortalidade dos leitões e com o tamanho da leitegada, de acordo com Oliviero (2012), a duração do parto é influenciada pelo genótipo, idade da porca, condição corporal, constipação e ambiente de parto. Feyera et al. (2018) aborda em seu estudo a problemática acerca da necessidade energética da fêmea no pré-parto e aponta que o status energético das fêmeas que produzem leitegadas numerosas estava comprometido. O manejo praticado na maioria dos sistemas de produção de suínos preconiza diminuir a ração no dia do parto, o que afeta potencialmente a duração do mesmo.

Alguns fatores ainda são limitantes quando consideramos o cenário atual da hiperprolificidade da fêmea suína moderna. A capacidade uterina das fêmeas, por exemplo, apresenta-se como um fator limitante ao desenvolvimento das placentas e dos fetos (CHE et al., 2017), o que pode diminuir o crescimento fetal, aumentar a morte fetal e reduzir o tamanho da leitegada ao nascimento (VALLET, 2002). Na fase de lactação, de forma análoga, os desafios relacionados à produção de colostro e de leite e a vitalidade dos leitões apresentam-se como pontos de atenção dentro dos sistemas de produção.

As fêmeas hiperprolíficas com alta produção de leite enfrentam desafios físicos e fisiológicos (BAXTER; SCHMITT; PEDERSEN, 2020), sendo que essas podem apresentar maiores perdas de condição corporal (OCEPEK et al., 2016), o que pode levar ao maior risco de desenvolvimento de feridas no ombro (RIOJA-LANG et al., 2018) e comprometimento da qualidade ovulatória que em geral impacta negativamente o ciclo reprodutivo seguinte. Se esses desafios acerca da saúde e o bem-estar da fêmea hiperprolífica não forem foco de atenção, haverá impactos negativos no crescimento, desenvolvimento e sobrevivência dos leitões, de forma que o ganho de produção devido ao número extra de nascidos será perdido (BAXTER; SCHMITT; PEDERSEN, 2020).

As taxas de crescimento fetal mais altas observadas nas fêmeas modernas justificam a exigência maior de nutrientes para atender às necessidades metabólicas da porca e de seus fetos no período da gestação (KIM; WU, 2009). A nutrição materna desempenha papel vital no desenvolvimento fetal, no desenvolvimento inicial dos recém-nascidos e na lactação, além de regular a produtividade da prole ao longo da vida (ZHANG et al., 2019). Intervenções

nutricionais tem sido utilizada para melhorar a qualidade do embrião e subsequentemente o peso ao nascimento e a uniformidade da leitegada, e também na fase de lactação afim de diminuir os desafios fisiológicos e metabólicos que surgiram com a alta produção de leite. Bin et al. (2018) descobriram que a demanda das fêmeas modernas por metionina no final da gestação pode ser maior. O fornecimento de dietas com 0,48% e 0,60% desse aminoácido, em comparação ao grupo controle (0,30% de metionina) proporcionou, respectivamente, maior peso do leitão ao nascer e maior sobrevivência durante a lactação. Moreira et al. (2020) suplementaram 1% de L- arginina no terço final da gestação e observaram diminuição da porcentagem de leitões de baixa viabilidade nas fêmeas suplementadas e diminuição da variabilidade de peso ao nascimento. Mateo et al. (2008) e Zhu et al. (2017) mostraram que a suplementação dietética com L-arginina-HCl cristalino melhorou o desempenho da lactação, principalmente devido ao aumento no ganho de peso dos leitões, que ocorreu possivelmente devido a modulações endócrinas.

Em relação ao manejo na maternidade, o uso de fêmeas mães de leite com perfil adequado para leitões com baixo peso é um manejo, dentre outros, que pode ser adotado na maternidade para garantir um consumo adequado de energia na fase de maternidade (BRUUN et al. 2016). A mamada dividida também é um manejo que visa garantir o consumo de colostro para todos os leitões e consiste em dividir a leitegada em grupos, porém Vandaele e Mario (2020) avaliando essa estratégia de manejo não observaram efeitos benéficos em termos de melhoria de crescimento e diminuição de mortalidade de leitões.

É importante pontuar que a maior eficiência alcançada com o aumento do número de leitões nascidos totais foi algo imprescindível para o desenvolvimento da suinocultura. Leitegadas maiores resultam em mais leitões desmamados e comercializados sendo economicamente importante, apesar dos desafios. Estratégias genéticas, nutricionais e de manejo tem sido avaliadas e adotadas no intuito de minimizar os impactos da hiperprolificidade.

2.2 Descarte de fêmeas suínas

Nas últimas duas décadas houve melhoria significativa nos índices reprodutivos das fêmeas suínas, isso foi possível devido ao melhoramento genético, qualidade das instalações, eficiência nutricional, sanidade, ações de biossegurança e otimização dos manejos envolvidos no processo. Com todo esse progresso surgiram também desafios, no cenário atual as granjas trabalham com elevadas taxas de reposição podendo superar 50% de reposição anual. A renovação do plantel de fêmeas em um sistema de produção de suínos é algo previsto e na

maioria das vezes programado. Dessa forma há descarte de fêmeas de forma recorrente nas granjas comerciais, em geral fêmeas que apresentem algo que possa comprometer a produtividade e até mesmo o desempenho da leitegada são o perfil descartado.

De acordo com Lucia et al. (2000), as razões para descarte de fêmeas incluem falha na reprodução, má conformação das pernas, idade avançada e baixa prolificidade essas causas ainda são predominantes no cenário mais atual. Stalder et al. (2004) relataram que 21% a 35% das porcas são removidas do rebanho devido a falhas reprodutivas, e que 9% a 15% das porcas são removidas devido a distúrbios locomotores. Durante o verão e outono observa-se um aumento no número de fêmeas descartadas esse evento está relacionado a distúrbios reprodutivos sazonais provocados principalmente pelo calor.

A longevidade de uma fêmea em um plantel pode ser medida de várias maneiras, por exemplo, número de leitegadas produzidas ao longo da vida, tempo de vida e duração da vida produtiva. A longevidade da porca, a saúde e os resultados econômicos estão relacionados entre si (NIEMI et al., 2017). De acordo com alguns estudos, é importante que a fêmea permaneça pelo menos 4 partos no sistema para que o produtor obtenha retorno financeiro sobre o investimento (LUCIA et al., 2007).

Niemi et al., (2017) aponta problemas como a síndrome da disgalacia pós-parto (SDPP) e os distúrbios locomotores, como principais problemas que acarreta perda reprodutiva e econômica nas granjas, além de serem problemas de saúde comuns em porcas. Essas doenças podem causar perdas de produtividade, mortalidade elevada, custos de tratamento e remoção prematura de porcas do rebanho, além disso, têm importantes implicações no bem-estar. No que diz respeito à remoção, considera-se que uma porca pode ser abatida involuntariamente por não se recuperar de uma doença, ou voluntariamente por mau desempenho produtivo decorrente da doença. Estudos acerca de suplementação nutricional aplicada em fêmeas de descarte voluntário ainda são incipientes.

2.3 A fase lactacional e sua importância na suinocultura

A lactação é uma das fases mais importantes da produção de suínos, a saúde e bem-estar da fêmea impacta diretamente no desempenho dos leitões nessa fase, uma vez que o leite materno é a principal fonte de alimento dos leitões nas primeiras três semanas de vida (CHEN, 2018). O leite materno é essencial para o desenvolvimento inicial dos leitões neonatos, pois fornece nutrientes essenciais, uma ampla gama de compostos bioativos e contribui para colonização e modulação da microbiota intestinal dos leitões, influenciando na saúde intestinal

(BALLARD; MORROW, 2013; CHEN et al., 2018) desenvolvimento do sistema imunológico dos leitões (LE BOURGOT et al., 2014). Após o nascimento, a imunidade da prole depende principalmente do colostro materno e do leite, por conter uma variedade de imunoglobulinas e citocinas que podem estimular a maturação do sistema imunológico (DZIDIC et al., 2018).

A fêmea de alta produção amamenta e desmama mais de 12 leitões (STRATHE et al., 2017a), a alta produção de colostro e leite é essencial para o crescimento e o desenvolvimento dos leitões no pré-desmame e redução da mortalidade, principalmente em um cenário de hiperprolificidade. Visto isso, existe considerável interesse em aumentar a produção de leite das fêmeas suínas, e isso depende de vários fatores, como garantir a saúde das fêmeas e condições para que as glândulas mamárias se desenvolvam da forma adequada. As modulações da dieta das fêmeas podem interferir na qualidade (LASPIUR et al., 2009) e na produção de leite (KROGH et al., 2020) e várias estratégias nutricionais tem sido avaliadas com esse propósito.

Além de todo aspecto funcional do colostro e do leite eles também são fonte de energia, a falha em consumir uma quantidade suficiente de energia é um fator que contribui para a mortalidade neonatal dos leitões. Trabalho realizado especificamente com leitões CIUR mostrou que injeções de glicose administradas ao nascimento, somado a exposição ao calor foram eficazes em salvar e aumentar o crescimento desses leitões (ENGLESMANN et al., 2019). A energia é necessária para funções como se termorregular, localizar o úbere, competir por um teto e se movimentar diante de movimentos da porca (BAXTER; SCHMITT; PEDERSEN 2020).

Durante a fase de lactação a glândula mamária sofre um crescimento considerável, no pós-parto observa-se o desenvolvimento do tecido e aumento da produção de leite. A produção de leite tem prioridade para as fêmeas suínas durante a lactação, o que significa que quase todos os nutrientes da dieta são direcionados para as glândulas mamárias (STRATHE et al., 2017b). A remoção do leite da glândula é um fator primário para a produção de leite, de forma que as características da leitegada influenciam no potencial produtivo e desenvolvimento das glândulas. Dessa forma leitões leves podem exercer baixo estímulo de sucção e subdesenvolvimento do tecido na fase de lactação. Fatores ambientais também podem influenciar na síntese dos compostos que compõem o leite o estresse por calor por exemplo influencia negativamente a produção de leite e interrompe a atividade fisiológica normal das porcas em lactação (SUN; JIAJIE, 2020).

O aumento da produção de leite observada no início da lactação se deve à proliferação e à diferenciação de células mamárias secretoras. A colostrogênese e a lactogênese ocorrem sob

controle hormonal, diferentemente da síntese de leite, a síntese de colostro não é influenciada pelo estímulo de mamada, mas determinada por fatores relacionados à fêmea. O controle endócrino da finalização da síntese de colostro ainda não é totalmente definido em suínos (QUESNEL; FARMER, 2019).

A fase de lactação também tem impacto sobre a condição corporal da fêmea, e relaciona-se diretamente ao ciclo anterior (não se tratando de primíparas) e ao desempenho reprodutivo dos ciclos seguintes. Muitas fêmeas passam por catabolismo durante o período de lactação para manter a produção de leite, isso ocorre quando a fêmea não consegue aumentar o consumo de ração na mesma proporção que a produção de leite aumenta (HANSEN et al., 2012a; STRATHE et al., 2017b). Um baixo consumo de ração por porcas (aprox. 3,0 kg / dia) e grande mobilização corporal (> 10% do peso corporal) durante a lactação podem ter um efeito negativo no ciclo reprodutivo seguinte, aumentando o intervalo desmame-estro (WEI) e diminuindo o número do total de leitões nascidos (ZAK et al., 1998).

Strathe et al. (2017b) estudaram a relação que existe entre consumo, produção de leite e ganho de peso dos leitões, o consumo da fêmea apresentou correlação positiva com o ganho de peso diário da leitegada especialmente na 3^o e na 4^o semana. Quando a fêmea aumenta o consumo de ração, mais energia e nutrientes tornam-se disponíveis para a síntese do leite, que é convertido em crescimento de leitões. Mobilizar excessivamente as reservas corporais não é interessante, uma vez que essas reservas devem ser reconstituídas durante a gestação seguinte, resultando em um aumento no custo da alimentação. Os resultados observados por Hawe et al. (2020) ao avaliar a influência do consumo da fêmea em leitões de diferentes pesos ao nascer, sugerem que o aumento do consumo de ração e, portanto, aumento da produção de leite promoveu a sobrevivência de leitões com baixo peso ao longo da lactação, garantindo que um maior número chegasse ao desmame. Além disso observaram que o consumo adequado da fêmea lactante impacta no desempenho dos leitões e implica em benefícios principalmente no pré-desmame, não conferindo vantagens representativas sobre o desempenho do crescimento pós-desmame (DOUGLAS et al., 2014; HAWE; SAMUEL, 2020)

Uma medida da eficiência das fêmeas é o número de leitões desmamados/ano, de acordo com Koketsu e Iida (2020) esse índice engloba fatores de desempenho lactacional adicionais, como mortalidade pré-desmame, produção de leite da fêmea, comportamento da fêmea e práticas de manejo (como técnicas de amamentação e uniformização), que refletirão os impactos do manejo e das instalações. Dessa forma o número de desmamados fêmea/ano é influenciado por mais fatores relacionados a fase de lactação quando comparado com outros índices como leitões nascidos vivos fêmea/ano. O baixo consumo de ração e alta perda de

espessura de toucinho durante a lactação foi relatado como prejudicial à longevidade da porca e a permanência no sistema até a quarta ordem de parto (KNAUER et al., 2010).

2.3.1 Desenvolvimento da glândula mamária na gestação e lactação

A glândula mamária é um órgão único, pois se desenvolve principalmente após o nascimento. Um sistema ductal rudimentar que se desenvolve tardiamente na embriogênese se desenvolve sob o controle dos hormônios reprodutivos femininos e se transforma em um órgão altamente ramificado que secreta grandes quantidades de leite para garantir a sobrevivência dos filhotes.

O desenvolvimento da glândula mamária suína ocorre em mais de um momento na vida da fêmea. Inicia-se enquanto embrião e ocorre principalmente em três fases no pós-natal, sendo o período que antecede e sucede a puberdade, o último terço da gestação e durante a lactação. A nutrição, o estado endócrino e o manejo de marrãs ou fêmeas, durante esses períodos, podem afetar o desenvolvimento mamário. O desenvolvimento desse tecido é de extrema importância para o sucesso do desempenho reprodutivo da fêmea, uma vez que este é responsável pela produção de leite que se relaciona diretamente ao ganho de peso da leitegada. Na literatura há estudos que confirmam essa relação entre a capacidade produtiva da glândula e crescimento do leitão (KIM et al., 2000; NIELSEN et al., 2001).

O desenvolvimento da glândula mamária é determinado principalmente por interações endócrinas. A regulação de todos os estádios do desenvolvimento é caracterizada por ciclos repetidos de crescimento morfológico e diferenciação, dada por uma série de sinais endócrinos sistêmicos (MUSUMECI et al., 2014, 2015; NEED et al., 2014). De acordo com Musumeci (2015), em revisão acerca do desenvolvimento mamário em humanos, é necessário considerar a existência de outras moléculas reguladoras capazes de integrar todos os sinais envolvidos, tanto os endócrinos quanto os originários do microambiente circundante (células mesenquimais, matriz celular, fatores de crescimento, hormônios, fatores parácrinos/autócrinos, citocinas, etc.). A integração e coordenação desses fatores são capazes de assegurar o desenvolvimento adequado da glândula mamária, a manutenção de seu próprio destino evolutivo e a identidade do tecido.

Durante a gestação ocorre extenso desenvolvimento da glândula mamária. As mudanças que ocorrem morfológica e histologicamente ao longo da gestação foram relatados no estudo de (JI; HURLEY; KIM, 2006). O desenvolvimento da glândula mamária durante a gestação ocorre em resposta aos hormônios sistêmicos, que podem regular o crescimento de todas as

glândulas comparativamente. Observa-se a mudança de um tecido adiposo no início da gestação para um tecido lóbulo alveolar extenso ao final da gestação, a fim de preparar a glândula para a lactação. O crescimento do tecido da glândula mamária durante a gestação estabelece a estrutura para o crescimento rápido que ocorre em resposta à sucção pelos leitões durante a lactação (JI et al., 2014).

Com o início de uma gestação, os níveis elevados de estrogênio e progesterona, juntamente com os hormônios da hipófise, produzem uma expansão dramática do epitélio mamário através da ramificação lateral ductal e do desenvolvimento alvéolo, o epitélio em proliferação preenche a área entre os ductos (FENDRICK, 1998). O desenvolvimento da mamogênese está sob a influência de hormônios reprodutivos específicos, como relaxina, estrogênio e prolactina, particularmente durante o último terço da gestação. A partir dos 75 dias de gestação as concentrações sanguíneas dos hormônios mamogênicos começam a aumentar (JI et al., 2014).

Na gestação de suínos, os estrógenos (estrone e estradiol 17- β) são produzidos inicialmente por blastocistos embrionários a partir de 10 a 15 dias (SPENCER; BAZER, 2004). Dos 17 aos 19 dias de gestação, o tecido placentário fetal se torna a principal fonte de estrogênio (FARMER, 2001; KNIGHT, 1994). O miométrio e o endométrio porcino servem como fontes suplementares de estradiol 17- β a partir dos 14 aos 16 dias de gestação (FRANCZAK; KOTWICA, 2008).

A prolactina, secretada pela hipófise anterior, é essencial para a mamogênese e a lactogênese (NEVILLE; MCFADDEN; FORSYTH, 2002). A secreção de prolactina durante a gestação é controlada pela dopamina liberada pelo hipotálamo. Kraeling et al. (1992) relataram que a concentração de prolactina não varia significativamente durante os primeiros 90 dias de gestação, mas aumenta acentuadamente em torno de 110 dias de gestação. A inibição da prolactina do dia 70 ao 110 de gestação provoca diminuição significativa do peso do tecido parenquimatoso e DNA total em nulíparas (FARMER et al., 2000).

O desenvolvimento quantitativo das glândulas mamárias é lento nos primeiros dois terços da gestação, enquanto quase todo o acúmulo de tecido mamário e DNA ocorreu no último terço, como observado por Sorensen et al. (2006) em marrãs gestantes. Ji et al. (2006) relataram que o peso das glândulas mamárias suínas aumentou de 39,7 g para 299,2 g por glândula entre os dias 45 e 112 de gestação, atingindo a concentração máxima de células epiteliais alveolares da glândula mamária no dia 90. Alterações histológicas e diferenças nas concentrações de DNA nos tecidos mamários das marrãs indicaram aumento da divisão celular epitelial entre os dias 75 e 90 da gestação. Então, geralmente, entre os dias 90 e 105, há aumento nas organelas

celulares associadas a diferenciação funcional dos epitélios e desenvolvimento da glândula mamária.

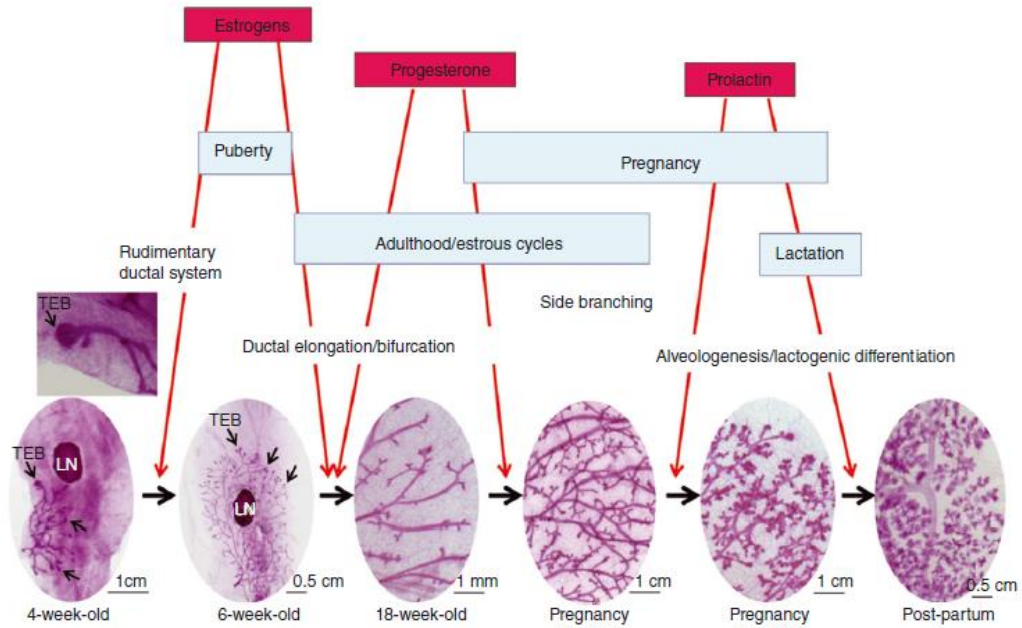
Muitos estudos relataram, por meio de análises histológicas, a mudança que ocorre no tecido da glândula mamária. Entre os dias 45 e 75 o tecido é composto principalmente de tecido adiposo e estromal, com ductos alongados e ramificação limitada de ductos e entre os dias 75 e 112, por tecido do lóbulo alveolar. Essa alteração na estrutura histológica é consistente com a alteração geral do tecido parenquimatoso mamário, que apresenta composição rica em gordura (92% de extrato etéreo) e pobre em proteína (7% de proteína bruta) no dia 45, para uma composição de proteína aumentada (38 %) e composição de gordura reduzida (59%) no tecido do parênquima mamário em d 112 da gestação (JI et al., 2006).

As alterações histológicas e da composição tecidual são indicativas da interação que ocorre entre as estruturas epiteliais em desenvolvimento e as estruturas estromais e adiposas que definem o crescimento da glândula mamária em animais pós-púberes e durante a gestação (HOVEY, 1999).

A lactação é o último momento de desenvolvimento da glândula mamária dentro do ciclo reprodutivo. Nas figuras 1 e 2 estão representados os esquemas do desenvolvimento da glândula mamária em mamíferos. O desenvolvimento das glândulas mamárias durante a gestação ocorre em resposta aos hormônios sistêmicos, já durante a lactação o desenvolvimento é dependente da sucção realizada pelos leitões que provocam um reflexo neuroendócrino. As glândulas individuais podem crescer ou regredir transitoriamente em resposta à demanda do leitão durante os primeiros dias pós-parto. Manter leitões mais velhos em uma porca no início da lactação, por exemplo, promove maior produção de leite durante esse período (FARMER; HURLEY, 2015).

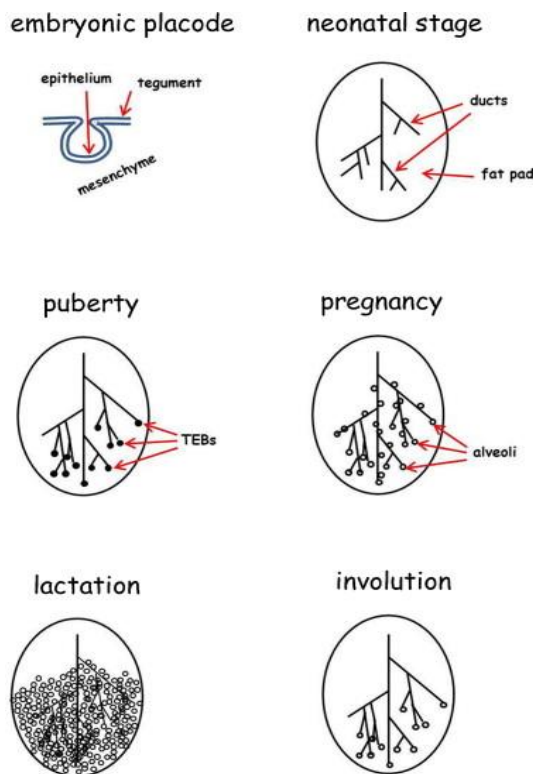
No início da lactação, a ação da prolactina é potencialmente regulada pelas alterações induzidas pelo estrogênio na expressão dos receptores, no processo de iniciação da diferenciação e atividades enzimáticas necessárias à produção e à secreção do leite (FOISNET et al., 2010). Outros hormônios envolvidos são o hormônio do crescimento (GH), o IGF1, a insulina e os hormônios tireoideanos. No início da lactação, as células alveolares passam por maturação do retículo endoplasmático rugoso, do retículo endoplasmático liso e do aparelho de Golgi sob a influência da prolactina e dos glicocorticoides, resultando na capacidade celular de sintetizar e secretar proteína, gordura e lactose (RAZEI et al., 2016).

Figura 1 – Controle hormonal do desenvolvimento da glândula mamária de camundongo.



Micrografias de montagem de glândulas mamárias de camundongos em diferentes estágios do desenvolvimento da glândula mamária ilustram estágios críticos no desenvolvimento da glândula mamária. Fonte: Cathrin, Brisken e Dalya (2015).

Figura 2 – O diagrama dos diferentes estágios do desenvolvimento mamário, começando pelo primórdio embrionário mamário, seguido pelos vários estágios de desenvolvimento pós-natal.



Fonte: Giuseppe e Musumeci (2015).

2.3.2 Anatomia e funcionalidade das diferentes glândulas

As glândulas mamárias dos suínos estão localizadas em duas fileiras paralelas ao longo da parede do corpo ventral, distribuídas em três áreas do corpo, ou seja, quatro glândulas torácicas, oito abdominais e duas inguinais, mas o número total de glândulas pode variar, dependendo do background genético do indivíduo (LABROUE et al., 2001). As glândulas são fixadas à parede ventral do corpo por tecido adiposo e conjuntivo (FARMER; HURLEY, 2015). A quantidade de glândulas na fêmea suína pode variar de seis a 20 e cada glândula é separada e distinta das glândulas adjacentes e normalmente possui um teto com dois canais. Cada um desses canais leva a uma pequena dilatação do seio, de modo que cada abertura do teto tenha seu próprio ducto e sistema glandular independentes (FARMER, 2018).

O tecido mamário das fêmeas suínas é composto por aproximadamente 80% de células epiteliais e 20% de células estromais que são células do tecido conjuntivo e suporte. O tecido conectivo da glândula serve de suporte para a unidade secretora e o sistema de ductos que possui nervos e vasos linfáticos e sanguíneos (KLOPFENSTEIN et al., 1999). Cada glândula simples é composta por pequenos alvéolos agrupados entre os septos de tecido conjuntivo que formam os lóbulos, a ramificação adicional dos lóbulos forma os lobos. O alvéolo é considerado a unidade funcional da glândula mamária e é composto por camadas de células epiteliais que extraem componentes e nutrientes do sangue para sintetizar o leite e secretá-lo para a luz do alvéolo ou lúmen (HURLEY, 2019).

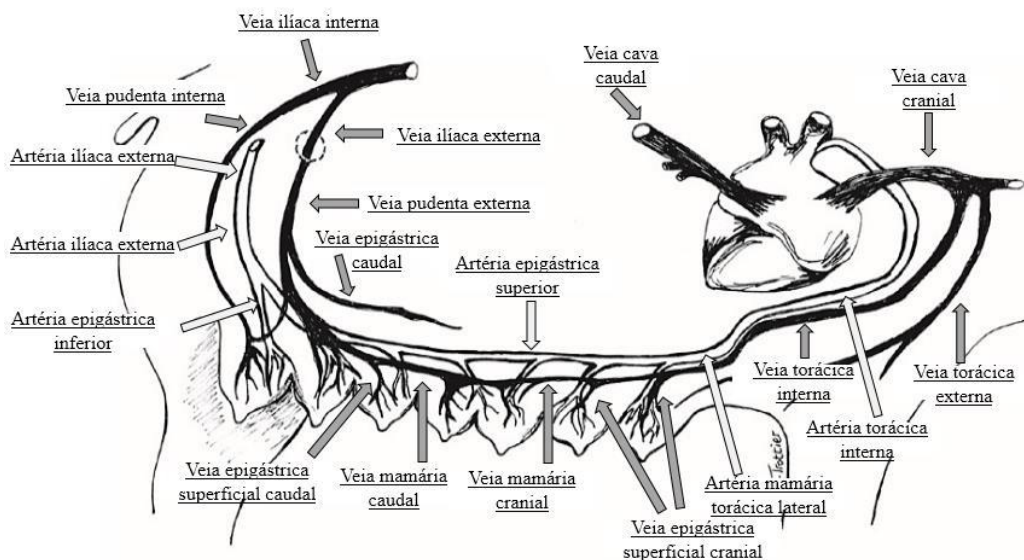
O leite é secretado dentro do lúmen alveolar, onde é armazenado, a ejeção do leite ocorre quando as células mioepiteliais que circundam os ductos lactíferos e os alvéolos se contraem, isso resulta na liberação do leite e posteriormente sua transferência dos alvéolos até o lúmen dos ductos (CHUNG; JACOBSON, 1996). As células mioepiteliais estão em contato direto com os capilares, estes permitem a sinalização por meio, principalmente, da ocitocina para contração. A glândula mamária dos suínos tem uma capacidade de armazenamento de leite muito limitada, e a produção do leite é dependente da sucção do leitão (TROTTIER, 2015).

A quantidade de nutrientes disponíveis para o funcionamento e desenvolvimento do tecido mamário depende das concentrações de nutrientes disponíveis no sangue e também da efetividade da taxa de fluxo para as glândulas (FARMER; TROTTIER; DOURMAD, 2015). A artéria pudenda externa desce através do canal inguinal fornecendo sangue para as glândulas mamárias posteriores, já as glândulas mamárias anteriores são supridas principalmente pela artéria epigástrica craniana originária da artéria torácica interna (TROTTIER et al., 1995).

Em estudos realizados por Skok (2007), foi evidenciado que a produção de leite muda em relação a posição das glândulas, diminuindo no sentido das anteriores para as posteriores (menos produtivas). Os leitões posicionados na parte anterior e média do complexo mamário durante a primeira semana de lactação consumiram, em média, 42% mais leite em comparação com os leitões posicionados na área posterior no estudo supracitado.

De Paula et al. (2019), avaliaram as artérias das glândulas mamárias por meio da técnica de radiografia com contraste, a fim de determinar como é feito o suprimento sanguíneo para as glândulas mamárias nas regiões torácica, abdominal e inguinal. O suprimento das glândulas torácicas e abdominais é feito pelos ramos diretos e indiretos das artérias epigástricas cranianas superficiais, essas apresentam diâmetro superior ao observado nas artérias epigástricas caudais que irrigam as glândulas inguinais. Essa diferença de irrigação pode justificar o maior crescimento observado nos leitões que amamentam nas glândulas posteriores e também a preferência pelas glândulas posteriores relatados em alguns estudos (KIM; HURLEY; EASTER, 2000).

Figura 3 – Principais veias e artérias que irrigam o tecido mamário.



Fonte: Farmer (2015).

A morfologia do aparelho mamário sofre influência de vários fatores como a raça, número de paridade e posição do par de tetos, esses explicam grande parte da variação da morfologia do úbere das fêmeas suínas. As fêmeas de primeiro e segundo parto apresentam tetos menores e úberes menos desenvolvidos em comparação com as fêmeas múltíparas (BALZANI et al., 2015). O aumento nas dimensões da morfologia do úbere em porcas

modernas e sobretudo multíparas é esperado, uma vez que os animais, após o processo de seleção, apresentam crescimento mais rápido e maior tamanho do corpo.

2.3.3 Metabolismo aminoacídico na glândula mamária

A glândula mamária da fêmea suína é um tecido que exerce considerável adaptação para suportar mudanças na oferta de nutrientes e/ou demanda por síntese de leite durante a lactação (FARMER et al., 2008) essas adaptações relacionam-se diretamente ao metabolismo de nutrientes no tecido. Inúmeros fatores influenciam na oferta de nutrientes para a glândula mamária, incluindo composição da ração, estado nutricional da porca e tamanho da leitegada, demanda de nutrientes para a síntese do leite (KROGH et al., 2021). No tecido da glândula mamária ocorre o metabolismo de diversos aminoácidos, no processo de síntese do leite os aminoácidos são demandados para constituir a parte proteica do leite. Os aminoácidos chegam ao tecido pela circulação sanguínea e são oriundos de duas principais fontes, a dieta e as reservas corporais da fêmea, dessa forma a nutrição da matriz apresenta-se como fator determinante para síntese e composição do leite (ZHANG, 2018). Alguns aminoácidos funcionais desempenham papéis relacionados a sinalização e regulação da síntese de proteínas e da síntese do leite em que podemos destacar os aminoácidos de cadeia ramificada, metionina, arginina e lisina.

Conhecer o metabolismo dos aminoácidos no tecido da glândula mamária pode auxiliar em relação as estratégias nutricionais a serem adotadas com as fêmeas suínas lactantes. Alguns estudos já demonstraram o potencial de se modular a qualidade do leite por meio da dieta da fêmea, efeitos nos teores de proteína e de gordura no leite foram relatados principalmente quando se aumenta progressivamente o nível de proteína digestível da dieta (HØJGAARD et al., 2019; STRATHE et al., 2017). A absorção de aminoácidos do sangue pela glândula mamária é quase igual à produção no leite quando baseados em nitrogênio (TROTIER et al., 1997; WU et al., 2020) no entanto os destinos dos aminoácidos e a relação existente entre captação e produção no tecido da glândula mamaria diferem entre os aminoácidos (OMPHALIUS et al., 2019).

As concentrações adequadas de aminoácidos no sangue são importantes para que os processos metabólicos funcionais ocorram, incluindo a produção de óxido nítrico, poliaminas, glutatona, taurina, hormônios da tireoide e serotonina, enquanto o excesso de aminoácidos se metaboliza em amônia, homocisteína e dimetilarginina assimétrica e tem efeitos prejudiciais em porcas (WU, 2009). A captação de arginina, leucina, isoleucina, valina, fenilalanina e treonina pela glândula mamária excede sua produção no leite, indicando papéis importantes

desses aminoácidos no desenvolvimento da glândula mamária que continua ocorrendo durante a lactação (TROTIER et al., 1997). Os aminoácidos com a taxa de captação: produção superior a 1 podem ser metabolizados em CO₂, ureia, poliaminas ou outros aminoácidos não essenciais no tecido glandular (Tabela 1)

Os aminoácidos de cadeia ramificada, os BCAAs, compostos por leucina, isoleucina e valina, são aminoácidos essenciais neutros amplamente catabolizados na glândula mamária e são precursores nitrogenados da glutamina, aspartato e alanina (LEI et al., 2012). O catabolismo de BCAA no tecido mamário é semelhante ao de outros tecidos (como músculo, fígado e intestino), no entanto na glândula mamária suína, os níveis de BCAT (enzima aminotransferase de cadeia ramificada) são mais elevados do que no intestino delgado, músculo esquelético e fígado, o que indica que os BCAA são metabolizados ativamente na glândula mamária. Assim, a absorção de BCAAs pelas glândulas mamárias suínas (aprox. 76 g/dia no dia 13-20 de lactação) é muito maior do que sua excreção na proteína do leite (46 g/dia) (LEI et al., 2012). Li et al. (2009) demonstraram que os BCAA são transaminados extensivamente na glândula mamária para a síntese de glutamina, que por sua vez é um aminoácido abundante no leite de fêmeas suínas. A glândula mamária produz aproximadamente 125% mais glutamina no leite do que sua captação do plasma arterial e o tecido mamário não produz a enzima prolina oxidase necessária para produzir glutamina a partir da prolina (também abundante no tecido).

Tabela 1 – Comportamento dos aminoácidos no tecido da glândula mamária de suínos.

Relação Captação de aminoácidos mamários/ taxas de saída no leite	Aminoácidos
=1	Metionina, histidina e lisina
>1	Arginina, leucina, isoleucina, valina, triptofano, fenilalanina, glutamato, glutamina, alanina e glicina

Fonte: Wu et al. (2020); Trotter, Shipley e Easter (1997) (Adaptado)

A leucina, a isoleucina e a valina compartilham várias enzimas catabólicas BCAA, como a aminotransferase de cadeia ramificada (BCAT) e a α -cetoácido desidrogenase de cadeia ramificada (BCKD). Notavelmente, como os BCAA compartilham as mesmas enzimas catabólicas, a suplementação excessiva de qualquer um dos BCAA pode afetar o metabolismo de outros BCAA. Dentre os três aminoácidos de cadeia ramificada a isoleucina e a leucina desempenham um papel importante na síntese de proteínas na glândula mamária (APPUHAMY et al., 2012). O aumento das concentrações extracelulares de BCAA de 0,1 para 2 mM aumentou a taxa de síntese de proteínas e proliferação celular por meio da ativação da via de

sinalização mTOR em células epiteliais mamárias suínas (REZAEI, 2016). Porém resultados a cerca de benefícios na síntese de proteínas do leite ainda são limitados.

A metionina, um aminoácido essencial que contém enxofre, que desempenha um papel importante na síntese de proteínas nos tecidos, além de influenciar o sistema antioxidante devido ao seu metabólito glutatona, que é gerado através do metabolismo do enxofre (WEI et al., 2019). Os efeitos da L-metionina na síntese do leite na glândula mamária suína foram demonstrados no estudo de Zhang et al. (2018) que apontaram que a síntese de proteína associada à sinalização de mTORC1 é regulada pela metionina disponível localmente e se mostrou dependente da fonte de metionina sendo a L-metionina mais efetiva na ativação de mTOR. A metionina é um importante aminoácido limitante em porcas em lactação (DOURMAD et al., 2008) além de desempenhar um papel crucial na síntese da gordura do leite também podendo regular a síntese através da ativação de uma via de sinalização chamada SREBP-1c (ZHANG et al., 2018)

A arginina e a lisina são aminoácidos catiônicos e têm os mesmos sistemas transportadores de aminoácidos na glândula mamária (BROER, 2008). Quatro sistemas transportadores de aminoácidos catiônicos (CAT) foram identificados na glândula mamária. Dentre todos os transportadores, CAT-1 parece desempenhar um papel central na captação de arginina pela glândula mamária. Na glândula mamária, o catabolismo da arginina produz prolina, ornitina, ureia, glutamato, glutamina, CO₂ e poliaminas (putrescina, espermidina e espermina) (O'QUINN; KNABE; WU, 2002).

Mais de 90% da arginina é convertida em prolina (46%), ornitina (31%) e ureia (17%) na glândula mamária, enquanto apenas uma pequena quantidade de arginina é convertida em NO. A L-arginina pode aumentar a síntese de proteínas em células epiteliais mamárias suína com a ativação da via de sinalização mTOR (MA et al., 2018). E por meio de seu metabólito óxido nítrico a arginina potencialmente aumenta a densidade e o diâmetro dos vasos sanguíneos mamários, o que pode melhorar o transporte de nutrientes para a glândula mamária e apoiar a síntese do leite (HOLANDA et al., 2019).

Em caso de baixa oferta do aminoácido lisina para a glândula mamária de mamíferos, este é utilizado principalmente na síntese de proteínas do leite com a proporção de captação para saída de próxima de 1. No entanto, quando uma quantidade suficiente de lisina é fornecida através da dieta, também pode ser usada para sintetizar aminoácidos não essenciais) ou ser oxidado em CO₂ como BCAA.

Krogh et al. (2021), em estudo que avalia a entrada e saída de nutrientes da glândula mamária bem como a partição intramamária de carbono e nitrogênio afim de descrever o

metabolismo do tecido em fêmeas em lactação apontam que mais de 90% da entrada de aminoácidos da glândula mamária foi usada para a proteína do leite.

A maior proporção de nitrogênio de aminoácidos essenciais livres na entrada mamária (50% do nitrogênio total de aminoácidos) do que na produção de leite (47% do nitrogênio total de aminoácidos) pode ser explicada pela diferença da entrada de BCAA, fenilalanina e arginina ser maior do que sua saída no leite, já relatado na literatura (GUAN et al., 2004). Esses foram potencialmente desaminados ou transaminados para a síntese de aminoácidos não essenciais.

O balanço de nitrogênio de aminoácidos indicou que 93% do total de nitrogênio de aminoácidos foi exportado como proteína do leite. A tendência de uma relação quadrática entre entrada e saída de carbono EAA sugere uma diminuição não linear na eficiência mamária com um aumento da entrada de aminoácidos. Tal relação quadrática pode ser impulsionada pelo excesso de aporte mamário de BCAA, arginina e nitrogênio fenilalanina em relação à produção no leite ou uma entrada desequilibrada de carbono e nitrogênio causando o uso de aminoácidos para outros fins que não a proteína do leite (GUAN et al., 2004).

2.3.4 Produção e composição do leite

A síntese do leite ocorre nas células epiteliais mamárias, elas absorvem os nutrientes da circulação sanguínea e sintetizam os componentes do leite. O leite recém-sintetizado é secretado no lúmen alveolar e no sistema de ducto por ação das células mioepiteliais coordenadas pela ocitocina (BOYD et al., 1995). A secreção se inicia de zero a quatro dias antes do parto.

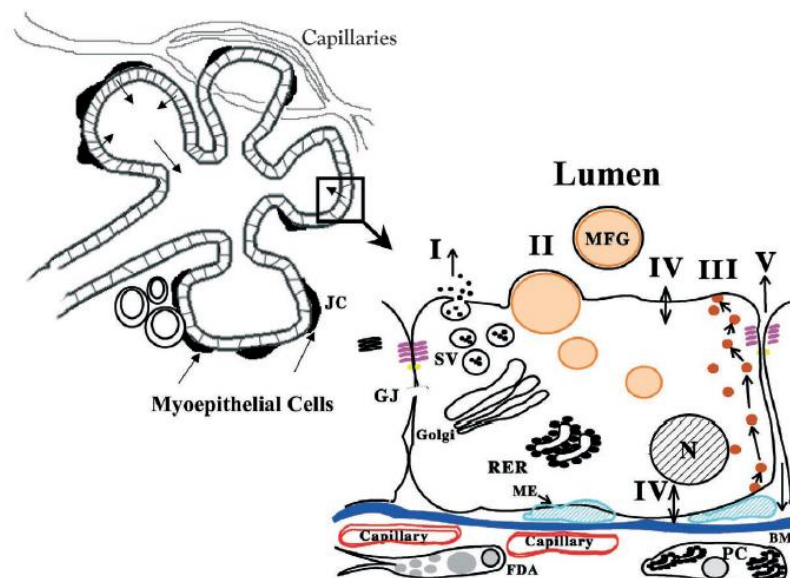
O citoplasma das células alveolares em lactação é preenchido com numerosas mitocôndrias e uma extensa rede de retículo endoplasmático rugoso. Elas apresentam capacidades sintéticas bem desenvolvidas para lipídios e lactose e proteínas. Além de contar com várias barreiras potenciais à transferência de substâncias exógenas do sangue ou de células estromais para o leite como as membranas vasculares e a membrana basal (MC MANAMAN et al., 2003). Existem vias diferentes para os solutos entrarem no leite e também as substâncias exógenas como hormônios, essas vias de transporte são reguladas por ações diretas e indiretas de hormônios e fatores de crescimento.

A vias são ilustradas e descritas na Figura 4. Na imagem o leite é secretado pelas células epiteliais alveolares no lúmen (setas). É então expressa através dos ductos pela contração das células mioepiteliais que circundam as células epiteliais alveolares e ductais. O alvéolo é cercado por uma vasculatura bem desenvolvida e um estroma compreendendo componentes da

matriz extracelular, fibroblastos e adipócitos. A região indicada pela caixa é expandida para mostrar as principais propriedades estruturais e de transporte das células alveolares. A via I descreve a secreção exocitótica de proteínas do leite, lactose, cálcio e outros componentes da fase aquosa do leite. A via II descreve a secreção de gordura do leite com formação de gotículas lipídicas citoplasmáticas (CLDs) que se movem para a membrana apical para serem secretadas como um glóbulo de gordura do leite ligado à membrana (MFG). A via III representa a transcitose vesicular de proteínas como imunoglobulinas do espaço intersticial. A via IV descreve transportadores para o movimento direto de íons monovalentes, água e glicose através das membranas apical e basal da célula. A via V representa o transporte através da via paracelular para componentes plasmáticos e leucócitos. A via V está aberta apenas durante a gestação, involução e em estados inflamatórios como mastite.

A síntese e secreção do leite são mantidos por meio do estímulo da sucção e ação coordenada dos hormônios citados anteriormente. E a involução é iniciada em glândulas não amamentadas em caso de esta ser superior a 40 horas (KIM et al., 2001).

Figura 4 – Diagrama do alvéolo mamário e das células epiteliais alveolares mostrando as vias de secreção do leite.



Legenda: SV, vesícula secretora; RER, retículo endoplasmático rugoso; BM, membrana basal; N, núcleo; PC, célula plasmática; FDA, adipócito sem gordura; JC, complexo juncional contendo as junções apertadas e aderentes; GJ, junção de gap; ME, célula mioepitelial.

Fonte: McManaman e Neville (2003).

2.4 Estresse oxidativo e desempenho da matriz suína lactante

Em função da seleção genética para maior prolificidade, os encargos metabólicos aumentaram muito nas fêmeas modernas, principalmente no final da gestação e lactação. Esse é um dos principais motivos pelo qual as fêmeas estão em estresse oxidativo em períodos importantes. O estresse oxidativo apresenta elevado potencial de impacto na funcionalidade e rentabilidade do sistema produtivo (ZHAO et al., 2013) podendo ser ainda mais prejudicial para marrãs e fêmeas jovens (ROY et al., 2016).

As espécies reativas do oxigênio (EROs), geradas no metabolismo, desempenham papéis importantes no organismo de fêmeas, por meio de várias vias de transdução de sinalização, principalmente ligados a reprodução. Sendo importante na foliculogênese, na maturação do oócito, no desenvolvimento de corpos lúteos e na função uterina e durante a gestação (ARGAWAL et al., 2008). Sob condições fisiológicas e de estresse, a geração transitória de EROs, dentro dos limites, parece ser essencial para manter a homeostase celular (LAPOINTE, 2014). O principal sistema de defesa durante as infecções, por exemplo, é a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) por células imunes inatas e pelo epitélio (PIRCALABIORU et al., 2016).

Os EROs são formados principalmente pela mitocôndria, são subprodutos da respiração aeróbica e do metabolismo energético. O estresse oxidativo ocorre em função do aumento da produção de EROs pelo organismo, pela diminuição das defesas contra os agentes oxidantes ou a ocorrência simultânea desses dois fatores. Neste discutiremos o estresse ao qual as marrãs e matrizes suínas gestantes e lactantes estão submetidas.

Um estudo realizado por Berchieri-ronchi et al. (2011) indicou que as porcas suínas gestantes e lactantes estão sob estresse oxidativo sistêmico e este aumenta progressivamente durante a gestação e lactação em comparação ao primeiro terço de gestação (dia 30). O dano no DNA linfocitário e níveis de nutrientes antioxidantes no plasma foram avaliados e permitiram chegar a esse achado científico. Os autores ainda concluíram que o status redox não é reestabelecido totalmente após o desmame, como indicado também por outros autores, Lipko-Przybylska e Kankofer (2012) que afirmam que o organismo da fêmea suína requer um tempo para estabelecer o equilíbrio antioxidante/oxidação após a gestação e parto, o que reflete em seu desempenho reprodutivo e da progênie.

As fêmeas suínas estão em estado catabólico intenso durante o período periparto e a lactação, causando aumento do estresse oxidativo (TAN et al., 2015). No período de lactação o aumento do estresse oxidativo contribui para comprometimento do balanço energético, da

condição corporal, da produção de leite, desempenho reprodutivo e longevidade das fêmeas (FLORES; DAY,1990; KIM et al., 2013). A capacidade prejudicada de produzir leite afeta diretamente a saúde, o crescimento dos leitões durante a lactação e o peso ao desmame, podendo ter um efeito a longo prazo na saúde e no crescimento dos suínos (KIM et al., 2013).

Wang et al. (2018) avaliaram a relação entre o estresse oxidativo, microbiota da fêmea lactante e o desempenho da leitegada. As fêmeas do grupo que apresentou as leitegadas com maior peso ao desmame tiveram maior capacidade antioxidante total, menor dano no DNA e menor peroxidação lipídica no primeiro dia de lactação. De acordo com os resultados encontrados, conclui-se que um maior estresse oxidativo no parto e lactação podem induzir a danos nas células epiteliais mamárias, prejudicando, dessa forma, o desempenho dos leitões. Em relação a microbiota, o desempenho da leitegada foi positivamente correlacionado com o gênero *Bacteroides* *f* *Bacteroidaceae* e negativamente correlacionados com *Phascolarctobacterium* e *Streptococcus*.

Roy et al. (2016), com o intuito de avaliar o estresse oxidativo em marrãs, realizaram um estudo comparando as condições de estresse oxidativo entre marrãs e fêmeas de diferentes paridades no período pós ovulatório. Foi avaliado o dano oxidativo, expressão de RNAs de antioxidantes e a atividade de enzimas antioxidantes em amostras de plasma, fígado e rim. Verificou-se que a atividade enzimática de superóxido dismutase 2 (SOD2) é mais alta no fígado das marrãs assim como RNAm de glutathione peroxidase (GPx), sugerindo uma taxa de produção de EROs mitocondrial mais importante nessas fêmeas.

Em amostras de plasma, a concentração de carbonilas proteicas em circulação também diminuiu gradualmente à medida que a paridade aumentou, e a GPx no plasma de marrãs apresentou menor atividade, sugerindo menor eficiência do sistema antioxidante em marrãs. Os resultados obtidos na análise de marcadores sistêmicos de dano oxidativo revelaram que porcas múltíparas foram mais eficientes para combater os efeitos deletérios do estresse oxidativo. Roy et al. (2016) evidenciaram a variação da intensidade do estresse oxidativo em animais em diferentes estádios fisiológicos, sendo maior em marrãs do que fêmeas de maior ordem de parto.

2.5 Importância da Arginina na nutrição da fêmea suína lactante

Arginina é um aminoácido funcional para fêmeas suínas gestantes e lactantes (Wu et al., 2011) uma vez que desempenha vários papéis no metabolismo animal, participando da síntese proteica, do ciclo da ureia hepática e como precursor para a síntese de várias moléculas metabólicas importantes. O óxido nítrico é um dos metabolitos mais importantes do

catabolismo da arginina, ele atua sobre a vascularização e melhora o fluxo sanguíneo e a captação de nutrientes pela glândula mamária em lactação. Durante a gestação ele também atua, principalmente na melhoria do fluxo sanguíneo das placentas (PALENCIA et al., 2018).

Este aminoácido é utilizado ativamente para formar prolina na glândula mamária lactante, resultando numa deficiência de arginina e uma abundância de prolina no leite (KIM, 2009). Ao observar, a absorção de arginina pela glândula mamária da fêmea suína próximo ao pico de lactação foi relatada como sendo de 31g /d e a saída de arginina no leite de apenas 6 g/dia (Li et al, 2009). Desta forma, cerca dos 81% da arginina captada do sangue arterial é degradada localmente. Em contraste, a absorção de prolina pela glândula mamária é baixa e suas concentrações no leite se encontraram altas. Por essa regulação se considera a arginina como um aminoácido essencial para leitões lactentes (FLYNN; WU, 1996).

Quando suplementada, a arginina tem grande potencial para aumentar a produção de ON e poliaminas (MATEO et al., 2008), que por sua vez, estimulam a proliferação celular, regulando a lactogênese (OKA; PERRY, 1974). As poliaminas também são importantes para a regulação da expressão gênica, tradução de sinais, e síntese de proteínas e DNA (IGARASHI; KASHIWAGI, 2000). O ON e as poliaminas estimulam o desenvolvimento, a remodelação celular, a angiogênese e a vasodilatação (WU et al., 2009). Quanto mais sangue chegar até a glândula mamária, mais nutrientes serão disponibilizados para o tecido e para a manutenção celular. Por aumentar o fluxo sanguíneo na glândula mamária, a arginina pode disponibilizar mais nutrientes para a síntese do leite (KIM; WU, 2009). Fator de extrema importância para a suinocultura atual, onde as fêmeas produzem muitos leitões e precisam aumentar a produção de leite.

Durante a gestação a exigência aminoacídica se eleva consideravelmente a partir dos 70 dias devido ao crescimento, determinado pelo sistema endócrino, da glândula mamária. A glândula que passa por um processo de diferenciação e proliferação celular no terço final da gestação. Já na lactação a glândula mamaria também tem uma elevada demanda por AA e pela arginina, porém para atender os requisitos de síntese proteica do leite.

A captação da arginina pela glândula mamária depende de vários fatores que podem ser regulados de maneira coordenada e assim como outros nutrientes a captação se intensifica durante o final da gestação e lactação. No entanto, a regulação mecanicista desses fatores não é clara. Até agora, vários estudos mostraram que a absorção de nutrientes mamários provavelmente depende do fluxo sanguíneo (o que pode ser afetados pela temperatura ambiente, demanda de leite, tamanho da ninhada e possivelmente status hormonal), concentrações circulantes de nutrientes e transportadores de nutrientes celulares (que podem ser regulados /

afetados pelas concentrações de nutrientes e hormônios) (FARMER et al., 2007; FARMER, 2018).

A disponibilidade intracelular de Aas é controlada pela atividade coordenada dos sistemas de transporte de AA e suas respectivas proteínas transportadoras, localizadas na membrana celular e responsáveis por canalizar Aas do sangue arterial através da membrana celular (HUBER et al., 2016; REZAEI et al., 2016). No entanto pouco se sabe sobre a regulação desse em diferentes estágios fisiológicos na fêmea suína (CHEN et al., 2018).

Um estudo foi realizado para avaliar mais de 1500 genes expressos na glândula mamária em 3 diferentes estágios fisiológicos, os resultados indicaram que a maioria dos genes regulados estavam envolvidos no transporte de nutrientes e processos biossintéticos demonstrando a prioridade do tecido principalmente quando lactante, captar nutrientes para compor o leite (CHEN et al., 2018).

A expressão do RNAm dos genes que codificam a proteína do leite aumenta acentuadamente desde o final da gestação até o pico da lactação. A glândula mamária suína tem uma grande demanda por aminoácidos livres para atender à sua alta taxa de produção de leite durante a lactação. Uma vez que mais de 90% da proteína do leite é sintetizada de novo no tecido mamário a partir dos Aas livres retirados da circulação (BACKWELL et al., 1996). Dessa forma os rins desempenham um papel imprescindível no fornecimento de arginina para glândula mamária já que a síntese de arginina ocorre nesse órgão e em menor proporção nos enterócitos e hepatócitos. Nos rins a arginina é sintetizada a partir da citrulina produzida pelos enterócitos que chega via corrente sanguínea. Cerca de 85% da citrulina liberada na corrente sanguínea é convertida em arginina nos rins (WINDMUELLER, 1982; WU, 1997). Os rins possuem capacidade de sintetizar arginina na mesma proporção que recebem citrulina e a síntese renal corresponde a aproximadamente 60% da arginina produzida em mamíferos (YU et al., 1996).

Para que a arginina seja utilizada pela glândula mamaria além da disponibilidade no sangue é necessário que haja transportadores ativos localizados na membrana plasmática das células epiteliais mamárias, para captação de AA (CHEN, 2018). Há na literatura resultados contraditórios acerca da modulação da abundância de mRNA de transportadores de aminoácidos (LASPIUR et al., 2009). Foi relatado que a ingestão de proteína na dieta e captação mamária de AA poderia agir de forma coordenada, aumentando o número de transportadores de acordo com a disponibilidade na corrente sanguínea, isso explicaria resultados como os observados por Moreira et al. (2019) em que a suplementação de L- arginina na dieta de fêmeas aumentou o teor proteico no leite.

Hormônios também exercem influência na captação aminoacídica pela glândula dados de correlação entre as concentrações arteriais mamária e a captação mamária de aminoácidos indicam que a utilização de aminoácidos pela glândula mamária da porca pode ser regulada por concentrações circulantes de insulina e prolactina que aumentam a captação pelas células mamárias porcinas (FARMER et al., 2008).

REFERÊNCIAS

APPUHAMY, J. R. N. et al. Isoleucine and leucine independently regulate mTOR signaling and protein synthesis in MAC-T cells and bovine mammary tissue slices. **The Journal of nutrition**, v. 142, n. 3, p. 484-491, 2012.

AGARWAL, A. et al. Redox considerations in female reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications. **Antioxidants & redox signaling**, v. 10, n. 8, p. 1375-1404, 2008.

BACKWELL, F. et al. Evidence for the utilization of peptides for milk protein synthesis in the lactating dairy goat in vivo. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 271, n. 4, p. 955-960, 1996.

BALLARD, O.; MORROW, A. L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. **Pediatric Clinics**, v. 60, n. 1, p. 49-74, 2013.

BALZANI, A. et al. Sources of variation in udder morphology of sows. **Journal of animal science**, v. 94, n. 1, p. 394-400, 2016.

BAXTER, E. M.; SCHMITT, O.; PEDERSEN, L. J. Managing the litter from hyperprolific sows. In: BAXTER, E. M.; SCHMITT, O.; PEDERSEN, L. J. **The suckling and weaned piglet**. 1. ed. Wageningen: Wageningen Academic Publishers, 2020. p. 71-106.

BAXTER, E. M.; EDWARDS, S. A. Piglet mortality and morbidity: inevitable or unacceptable? In: SPINKA, M. **Advances in pig welfare**. 1. ed. Cambridge: Woodhead Publishing, 2018. p. 73- 100.

BERCHIERI-RONCHI, C. B. et al. Oxidative stress status of highly prolific sows during gestation and lactation. **Animal**, v. 5, n. 11, p. 1774-1779, 2011.

BIN, P. et al. Effects of different levels of methionine on sow health and plasma metabolomics during late gestation. **Food & function**, v. 9, n. 9, p. 4979-4988, 2018.

BORGES, V. F. et al. Risk factors for stillbirth and foetal mummification in four brazilian swine herds. **Revista Preventive Veterinary Medicine**, v.70, p. 165-176, 2005.

BOYD, D. R. et al. Nutrient uptake and endocrine regulation of milk synthesis by mammary tissue of lactating sows. **Journal of Animal Science**, v. 73, n.2, p. 36-56, 1995.

BRÖER, S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. **Physiological reviews**, v. 88, p. 249-286, 2008.

BRUUN, T. S. et al. Reproductive performance of “nurse sows” in Danish piggeries. **Theriogenology**, v. 86, n. 4, p. 981-987, 2016.

CHE, L. et al. Maternal nutrition modulates fetal development by inducing placental efficiency changes in gilts. **BMC genomics**, v. 18, n. 1, p. 1-14, 2017.

CHEN, W. et al. Lactation stage-dependency of the sow milk microbiota. **Frontiers in microbiology**, v. 9, p. 945, 2018.

DECLERCK, I. et al. Sow and piglet factors determining variation of colostrum intake between and within litters. **Animal**, v. 11, n. 8, p. 1336-1343, 2017.

DOUGLAS, S. L.; EDWARDS, S. A.; KYRIAZAKIS, I. Management strategies to improve the performance of low birth weight pigs to weaning and their long-term consequences. **Journal of animal science**, v. 92, n. 5, p. 2280-2288, 2014.

DOURMAD J. Y. et al. InraPorc: a model and decision support tool for the nutrition of sows. **Animal Feed Science and Technology**, v. 143, p. 372-386, 2008.

DUKES, H. H.; SWENSON, M. J.; REECE, W. O. **Fisiologia dos animais domésticos**. São Paulo, SP: Guanabara Koogan, 1996. 740 p.

DZIDIC, M. et al. Gut microbiota and mucosal immunity in the neonate. **Medical Sciences**, v. 6, n. 3, p. 56, 2018.

ENGELSMANN, M. N. et al. Glucose injections at birth, warmth and placing at a nurse sow improve the growth of IUGR piglets. **Animals**, v. 9, n. 8, p. 519, 2019.

FARMER, C. Nutritional impact on mammary development in pigs: A review. **Journal of Animal Science**, v. 96, n. 9, p. 3748-3756, 2018.

FARMER, C. The role of prolactin for mammogenesis and galactopoiesis in swine. **Livestock Production Science**, v. 70, n. 1-2, p. 105-113, 2001.

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, p.54-62, 2008.

FARMER, C.; HURLEY, W. L. Mammary development. In: FARMER, C. **The gestating and lactating sow**. 1. ed. Wageningen: Academic Publishers, 2015. p. 193-216.

FARMER, C.; PALIN, M. F.; SORENSEN, M. T. Endocrinology and mammary development of lactating Genex-Meishan and Large White sows. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 83, n. 4, p. 731-737, 2003.

FARMER, C.; SORENSEN, M. T.; PETITCLERC, D. Inhibition of prolactin in the last trimester of gestation decreases mammary gland development in gilts. **Journal of animal science**, v. 78, n. 5, p. 1303-1309, 2000.

FARMER, C.; TROTTIER, N. L.; DOURMAD, J. Y. Current knowledge on mammary blood flow, mammary uptake of energetic precursors and their effects on sow milk yield. **Canadian journal of animal science**, v. 88, n. 2, p. 195-204, 2008.

FARMER, C. Nutritional impact on mammary development in pigs: a review. **Journal of animal science**, v. 96, n. 9, p. 3748-3756, 2018.

- FENDRICK, J. L.; RAAFAT, A. M.; HASLAM, S. Z. Mammary gland growth and development from the postnatal period to post menopause: ovarian steroid receptor ontogeny and regulation in the mouse. **Journal of mammary gland biology and neoplasia**, v. 3, n. 1, p. 7-22, 1998.
- FEYERA, T. et al. Impact of sow energy status during farrowing on farrowing kinetics, frequency of stillborn piglets, and farrowing assistance. **Journal of animal science**, v. 96, n. 6, p. 2320-2331, 2018.
- FOISNET, A. et al. Relationships between colostrum production by primiparous sows and sow physiology around parturition. **Journal of Animal Science**, v. 88, n. 5, p. 1672-1683, 2010.
- FRANCZAK, A.; KOTWICA, G. Secretion of estradiol-17 β by porcine endometrium and myometrium during early pregnancy and luteolysis. **Theriogenology**, v. 69, n. 3, p. 283-289, 2008.
- GUAN, X. et al. Dietary protein concentration affects plasma arteriovenous difference of amino acids across the porcine mammary gland. **Journal of animal science**, v. 82, n.10, 2953-2963, 2004.
- HANSEN, C.F. et al. Intrauterine growth-restricted piglets defined by their head shape have impaired survival and growth during the suckling period. **Animal Production Science** v.59, p.1056-1062, 2019.
- HASAN, S. et al. Factors affecting sow colostrum yield and composition, and their impact on piglet growth and health. **Livestock Science** v. 227, p. 60-67, 2019.
- HOJGAARD, C.K.; BRUUN, T.S.; THEIL, P.K. Optimal crude protein in diets supplemented with crystalline amino acids fed to high-yielding lactating sows. **Journal of Animal Science** v. 97, 3399–3414, 2019.
- HOLANDA, D. M. et al. Dietary L-arginine supplementation increased mammary gland vascularity of lactating sows. **Animal**, v. 13, n. 4, p. 790-798, 2019.
- HOVEY, R. C.; MCFADDEN, T. B.; AKERS, R. M. Regulation of mammary gland growth and morphogenesis by the mammary fat pad: a species comparison. **Journal of mammary gland biology and neoplasia**, v. 4, n. 1, p. 53-68, 1999.
- HUBER, L. et al. Impact of improving dietary amino acid balance for lactating sows on efficiency of dietary amino acid utilization and transcript abundance of genes encoding lysine transporters in mammary tissue. **Journal of animal science**, v. 94, n. 11, p. 4654-4665, 2016.
- HURLEY, W. L. Review: Mammary gland development in swine: Embryo to early lactation. **Animal**, v. 13, n. S1, p. 11-19, 2019.
- IGARASHI, K.; KASHIWAGI, K. Polyamines: mysterious modulators of cellular functions. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, Orlando, v. 271, n. 3, p. 559-564, 2000.

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.; EASTER R.A.; HURLEY W.L. The regression of unsuckled mammary glands during lactation in sows: The influence of lactation stage, dietary nutrients, and litter size. **Journal of Animal Science**, v. 79, p. 2659-2668, 2001.

KIM S.W.; WU G. Regulatory role for amino acids in mammary gland growth and milk synthesis. **Amino Acids**, v. 37, p. 89-95, 2009.

KIM, S. W. et al. Growth of nursing pigs related to the characteristics of nursed mammary glands. **Journal of Animal Science**, v. 78, n. 5, p. 1313-1318, 2000.

Knauer, M. K. Factors associated with sow stayability in 6 genotypes. **Journal of Animal Science** v. 88, p. 3486-3492, 2010.

KNIGHT, J. W. Aspects of placental estrogen synthesis in the pig. **Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes**, v. 102, n. 3, p. 175-184, 1994.

KOKETSU, Y. Ryosuke. Farm data analysis for lifetime performance components of sows and their predictors in breeding herds. **Porcine Health Management**, v. 6, n. 1, p. 1-12, 2020.

KRAELING, R. R. Prolactin and luteinizing hormone secretion in the pregnant pig. **Journal of animal science**, v. 70, n. 11, p. 3521-3527, 1992.

KROGH, U., QUESNEL, H., LE FLOC'H, N., SIMONGIOVANNI, A., & VAN MILGEN, J. A static model to analyze carbon and nitrogen partitioning in the mammary gland of lactating sows. **Animal**, v.15 n.1, 2021

KROGH, U. et al. Impact of arginine supplementation on serum prolactin and mRNA abundance of amino acid transporter genes in mammary tissue of lactating sows. **Journal of Animal Science**, v. 98, n. 11, p. 335, 2020.

LABROUE, F. et al. Etude de l'évolution des tétines d'apparence douteuse chez la cochette au cours de sa carrière. **Journées de recherche porcine France**, n. 33, p. 145-150, 2001.

LANGENDIJK, Pieter et al. The course of parturition affects piglet condition at birth and survival and growth through the nursery phase. **Animals**, v. 8, n. 5, p. 60, 2018.

LAPOINTE, J. Mitochondria as promising targets for nutritional interventions aiming to improve performance and longevity of sows. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 98, n. 5, p. 809-821, 2014.

LASPIUR, JULIANA PÉREZ et al. Dietary protein intake and stage of lactation differentially modulate amino acid transporter mRNA abundance in porcine mammary tissue. **The Journal of nutrition**, v. 139, n. 9, p. 1677-1684, 2009.

- LE BOURGOT, C. et al. Maternal short-chain fructooligosaccharide supplementation influences intestinal immune system maturation in piglets. **PloS one**, v. 9, n. 9, p. 107508, 2014.
- LEI, J., FENG, D. et al. Nutritional and regulatory role of branched-chain amino acids in lactation. **Front Bioscience**, v. 17, n.725, p. 722, 2012.
- LI, P. et al. Lactating porcine mammary tissue catabolizes branched-chain amino acids for glutamine and aspartate synthesis. **The Journal of nutrition**, v. 139, n. 8, p.1502-1509, 2009.
- LIPKO-PRZYBYLSKA, J.; KANKOFER, M. Antioxidant defence of colostrum and milk in consecutive lactations in sows. **Irish veterinary journal**, v. 65, n. 1, p. 1-8, 2012.
- Lucia J. T. Políticas e novos conceitos na reposição e descarte de fêmeas suínas. **Acta Science Veterinary**. v.35, p. s1-s8, 2007.
- Lucia J. T; Dial G. D. ; Marsh W.E. Lifetime reproductive performance in female swine having distinct reasons for removal. **Livestock Production Science**. n.63, p. 213-22. 2000.
- MA, Q. et al. L-Arginine regulates protein turnover in porcine mammary epithelial cells to enhance milk protein synthesis. **Amino Acids**, v. 50, p. 621–628, 2018.
- MATEO, R. D. et al. 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.
- MCMANAMAN, James L.; NEVILLE, Margaret C. Mammary physiology and milk secretion. **Advanced drug delivery reviews**, v. 55, n. 5, p. 629-641, 2003.
- MILLIGAN, B. N.; et al. Angel F. Neonatal-piglet weight variation and its relation to pre-weaning mortality and weight gain on commercial farms. **Preventive veterinary medicine**, v. 56, n. 2, p. 119-127, 2002.
- MOREIRA, R. H. R. et al. Arginine improves nutritional quality of sow milk and piglet performance. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 47, 2018.
- MOREIRA, R. H. R. et al. 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.
- MUSUMECI, G. et al. Mammary gland: From embryogenesis to adult life. **Acta Histochemica**, v. 117, n. 4-5, p. 379-385, 2015.
- MUSUMECI, G. et al. Serotonin (5HT) expression in rat pups treated with high-tryptophan diet during fetal and early postnatal development. **Acta Histochemica**, v. 116, n. 2, p. 335–343, 2014.

NEVILLE, M. C.; MCFADDEN, T. B.; FORSYTH, I. Hormonal regulation of mammary differentiation and milk secretion. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 7, n. 1, p. 49–66, 2002.

NIEMI, J. K. et al. Modelando os custos da síndrome da disgalactia pós-parto e distúrbios locomotores na produtividade e reposição de porcas. **Fronteiras na ciência veterinária**, v. 4, p. 181, 2017.

NIELSEN, O. L.; PEDERSEN, A. R.; SØRENSEN, M. T. Relationships between piglet growth rate and mammary gland size of the sow. **Livestock Production Science**, v. 67, n. 3, p. 273-279, 2001.

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

OCEPEK, M. et al. Can a super sow be a robust sow? Consequences of litter investment in purebred and crossbred sows of different parities. **Journal of animal science**, v. 94, n. 8, p. 3550-3560, 2016.

OKA, TAKAMI; PERRY, JOHN W. Arginase affects lactogenesis through its influence on the biosynthesis of spermidine. **Nature**, v. 250, n. 5468, p. 660, 1974.

OLIVIERO, Claudio. Management to improve neonate piglet survival. **Society for Reproduction and Fertility**, v. 68, p. 203-10, 2013.

OMPHALIUS, C. et al. Amino acid efficiencies of utilization vary by different mechanisms in response to energy and protein supplies in dairy cows: Study at mammary-gland and whole-body levels. **Journal of dairy science**, v. 102, n. 11, p. 9883-9901, 2019.

PALENCIA, J. Y. P. et al. 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.

PIRCALABIORU, G. et al. Defensive mutualism rescues NADPH oxidase inactivation in gut infection. **Cell host & microbe**, v. 19, n. 5, p. 651-663, 2016.

QUESNEL, H.; FARMER, C. Review: Nutritional and endocrine control of colostrogenesis in swine. **Animal**, v. 13, n. S1, p. 26–34, 2019.

QUESNEL, Hélène; FARMER, Chantal. nutritional and endocrine control of colostrogenesis in swine. **Animal**, v. 13, n. S1, p. 26-34, 2019.

QUINIOU, Nathalie; DAGORN, J.; GAUDR  , D. Variation of piglets' birth weight and consequences on subsequent performance. **Livestock production science**, v. 78, n. 1, p. 63-70, 2002.

REZAEI, Reza et al. Amino acids and mammary gland development: nutritional implications for milk production and neonatal growth. **Journal of animal science and biotechnology**, v. 7, n. 1, p. 1-22, 2016.

RIDDERSHOLM, K. V. et al. Identifying Risk Factors for Low Piglet Birth Weight, High Within-Litter Variation and Occurrence of Intrauterine Growth-Restricted Piglets in Hyperprolific Sows. **Animals**, v. 11, n. 9, p. 2731, 2021.

RIOJA-LANG, F. C.; SEDDON, Yolande M.; BROWN, Jennifer A. Shoulder lesions in sows: a review of their causes, prevention, and treatment. **Journal of Swine Health and Production**, v. 26, n. 2, p. 101-107, 2018.

ROY, C. et al. Evidence that oxidative stress is higher in replacement gilts than in multiparous sows. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 100, n. 5, p. 911-919, 2016.

SORENSEN, M. T. et al. Cell turnover and activity in mammary tissue during lactation and the dry period in dairy cows. **Journal of dairy science**, v. 89, n. 12, p. 4632 - 4639, 2006.

SPENCER, T. E.; BAZER, F. W. Conceptus signals for establishing and maintenance of pregnancy. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 2, p. 1-15, 2004.

STRATHE, A. V.; BRUUN, T. S.; HANSEN, C. F. Sows with high milk production had both a high feed intake and high body mobilization. **Animal**, v. 11, n. 11, p. 1913-1921, 2017.b

STRATHE, A.V. Increased dietary protein levels during lactation improved sow and litter performance. **Animal Feed Science and Technology**. v. 232, p. 169–181, 2017.

STALDER, K. J. et al. Sow longevity. **Pig News and information**, v. 25, n. 2, p. 53, 2004.

SUN, J. et al. Emerging roles of heat-induced circRNAs related to lactogenesis in lactating sows. **Frontiers in genetics**, v. 10, p. 1347, 2020.

SKOK, J.; BRUS, M.; ŠKORJANC, D. Growth of piglets in relation to milk intake and anatomical location of mammary glands. **Acta Agriculturae Scand Section A**, v. 556, n. 3, p. 129-135, 2007

TAN, C. et al. Effects of dietary supplementation of oregano essential oil to sows on oxidative stress status, lactation feed intake of sows, and piglet performance. **BioMed Research International**, v. 2015, 2015.

THORUP, F. et al. Neonatal mortality in piglets is more due to lack of energy than lack of immunoglobulins. In: THORUP, F. **Proceedings of the Improving Pig Welfare**. 1. ed. Copenhagen: Wageningen Academic Publishers, 2015.

TROTTIER N.; SHIPLEY C.; EASTER R. Plasma amino acid uptake by the mammary gland of the lactating sow. **Journal Animal Science** v. 75, p. 1266-1278, 1997

VALLET J. L.; LEYMASTER K.A.; CHRISTENSON R. K. The influence of uterine function on embryonic and fetal survival. **Journal Animal Science**. v.80, n. 115, p. 25.2002.

VANDAELE, M. et al. Piglet performance and colostrum intake in litters either or not split-suckled during the first day or during the first three days of life. **Livestock Science**, v. 241, p. 104265, 2020.

WEI, H. et al. Different dietary methionine to lysine ratios in the lactation diet: effects on the performance of sows and their offspring and methionine metabolism in lactating sows. **Journal of animal science and biotechnology**, v. 10, n. 1, p. 1-11.2019.

WINDMUELLER, H.G. Glutamine utilization by the small intestine. **Advances in Enzymology**, New York, v. 53, p. 201-237, 1982.

WU G et al Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. **Amino Acids**, v. 37, p.153-168, 2009.

WU, G. Amino acids: Metabolism, functions, and nutrition. **Amino Acids**. v. 37, p.1-17. 2009.

WU, G. Synthesis of citrulline and arginine from proline in enterocytes of postnatal pigs. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v.272, 1382-1390, 1997.

WU, GUOYAO et al. Pharmacokinetics and safety of arginine supplementation in animals. **The Journal of nutrition**, v. 137, n. 6, p. 1673S-1680S, 2007.

WU, GUOYAO. **Aminoácidos: bioquímica e nutrição**. CRC Press, 2013.

Wu, W. Z., et al. Differential composition of proteomes in sow colostrum and milk from anterior and posterior mammary glands. **Journal Animal Science**. v. 88, p. 2657-2664, 2010.

Wu, Z. et al. Amino acid transportation, sensing and signal transduction in the mammary gland: key molecular signalling pathways in the regulation of milk synthesis. **Nutrition research reviews**, v. 33, n. 2, p. 287-297, 2020.

YU, Y.M. Quantitative aspects of interorgan relationships among arginine and citrulline metabolism. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v.271, p.1098-1109, 1996.

ZHANG Y. et al. mTORC1 signaling associated protein synthesis in porcine mammary glands was regulated by the local available methionine depending on methionine sources. **Amino Acids**, v. 50, p. 105-115.2018.

ZHANG, S. et al. Role of maternal dietary protein and amino acids on fetal programming, early neonatal development, and lactation in swine. **Animals**, v. 9, n. 1, p. 19, 2019

SEGUNDA PARTE – ARTIGOS**ARTIGO 1****EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE L-ARGININA NA DIETA DE FÊMEAS
SUÍNAS NO TERÇO FINAL DA GESTAÇÃO E LACTAÇÃO DE SOBRE A
GLÂNDULA MAMÁRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Artigo elaborado segundo as normas da revista Journal of Animal Physiology and Animal
Nutrition
(Versão preliminar)

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE L-ARGININA NA DIETA DE FÊMEAS SUÍNAS NO TERÇO FINAL DA GESTAÇÃO E LACTAÇÃO NA GLÂNDULA MAMÁRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

L-ARGININA E FÊMEAS SUÍNAS

Melissa Fabíola dos Santos A. Mendes^{*}; Márvio Lobão Teixeira de Abreu^{*}; Fábio Loures Cruz^{*}; Cesar Augusto Pospissil Garbossa[#]; Jorge Perez Yair[»]

*** Departamento de Zootecnia, Universidade Federal de Lavras, Lavras, Brasil; [#] Departamento de Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil; [»] Pesquisador Associado II, Department Animal Sciences, South Dakota State University, Brookings, SD, USA**

RESUMO

O objetivo desse estudo foi fazer uma revisão sistemática para avaliar os resultados encontrados em trabalhos que realizaram a suplementação nos períodos de maior desenvolvimento do tecido mamário sendo eles terço final da gestação e durante a fase de lactação. Em outubro de 2020, uma pesquisa online foi realizada e uma busca sistemática foi realizada nos seguintes bancos de dados: Embase, Scopus, Scielo, Web of Science, PubMed e Science Direct. As combinações de palavras-chave utilizadas nesta busca foram: sow and arginine and lactation, sow and arginine and lactating, sow and arginine and gestation, sow and arginine and gestating, sow and arginine and pregnancy, sow and arginine and reproduction, piglet and arginine, sow and arginine and mammary gland. Após a busca 44 artigos foram pré-selecionados e 21 foram selecionados por atender os critérios pré-estabelecidos. Os parâmetros mais avaliados são relacionados ao desempenho reprodutivo das fêmeas, análises de sangue principalmente parâmetros hormonais e análises no leite. No leite o teor proteico foi o parâmetro mais avaliado seguido da análise de teor lipídeos, em relação ao desempenho reprodutivo o ganho de peso da leitegada durante a fase de maternidade foi o parâmetro mais avaliado e nas análises sanguíneas os níveis de insulina e IGF-1 foram medidos em mais estudos. A suplementação dietética de arginina em fêmeas no terço final de gestação e/ou lactação pode beneficiar o ganho de peso dos leitões na fase de maternidade e o peso ao desmame. A suplementação durante a lactação favorece a produção de leite devido principalmente a modulação dos níveis dos hormônios prolactina e insulina. Mais estudos são necessários para avaliar o impacto da suplementação sobre o tecido das glândulas mamárias. Para estabelecer um plano de suplementação com a L-arginina aspectos relacionados ao período de suplementação devem ser melhor avaliados.

Palavras-chave: aminoácido, suinocultura, lactação, gestação

1. INTRODUÇÃO

Ao longo das últimas décadas, a produção de suínos se tornou mais eficiente, principalmente devido ao aumento significativo do tamanho da leitegada. No entanto, como consequência dessa melhoria, pode-se observar o surgimento de alguns desafios advindos da hiperprolificidade. Leitegadas numerosas aumentam a duração do parto e diminui o peso do leitão ao nascimento e, portanto, impactam sobre a vitalidade dos leitões, a absorção dos componentes do colostro, a sobrevivência do leitão e aumenta a probabilidade da fêmea ser removida do plantel devido à falhas reprodutivas (Baxter; Schmitt; Pedersen, 2020).

A nutrição materna desempenha papel vital no desenvolvimento fetal, no desenvolvimento inicial dos recém-nascidos e na lactação (Zhang et al.,2019). Intervenções nutricionais tem sido utilizada para melhorar a qualidade do embrião e subseqüentemente o peso ao nascimento e a uniformidade da leitegada, e também na fase de lactação afim de diminuir os desafios fisiológicos e metabólicos que surgiram com a alta produção de leite. A glândula mamária desempenha um papel importante durante a fase de maternidade, uma vez que a eficiência do tecido em produzir leite está diretamente relacionada ao desempenho observado nessa fase.

Por muitos anos, o conceito de aminoácidos funcionais tem sido utilizado na nutrição de suínos (Mateo et al., 2007). Entre os aminoácidos funcionais, a arginina desempenha um papel significativo (Wu, 2010). Além de participar da síntese proteica do tecido muscular, a arginina também é precursora de moléculas biologicamente ativas, como as poliaminas e o óxido nítrico, que favorecem o crescimento e desenvolvimento de tecidos. Estudos avaliando o impacto da suplementação de L-arginina sobre o desenvolvimento da glândula mamária e parâmetro relacionados são escassos. Dessa forma objetivamos com essa revisão avaliar os resultados encontrados em trabalhos que realizaram a suplementação nos períodos de maior desenvolvimento do tecido mamário sendo eles terço final da gestação e durante a fase de lactação. De forma sistemática sumarizamos os resultados encontrados principalmente relacionados a desempenho reprodutivo, análises sanguíneas e análises no leite das fêmeas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa não requer aprovação do Comitê de Ética em Animais, pois se trata de um artigo de revisão sem dados originais da pesquisa.

2.1 Estratégia de busca

Em outubro de 2020, uma pesquisa online foi realizada e uma busca sistemática foi realizada nos seguintes bancos de dados: Embase, Scopus, Scielo, Web of Science, PubMed e Science Direct. As combinações de palavras-chave utilizadas nesta busca foram: sow and arginine and lactation, sow and arginine and lactating, sow and arginine and gestation, sow and arginine and gestating, sow and arginine and pregnancy, sow and arginine and reproduction, piglet and arginine, sow and arginine and mammary gland.

2.2 Seleção e exclusão dos artigos

Os estudos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios: estudos com fêmeas suínas em estágio de gestação e lactação apenas; artigos que avaliaram o efeito da suplementação de L-arginina sobre o desenvolvimento do tecido da glândula mamária e/ou estresse oxidativo ou status redox e/ou composição do leite e/ou avaliações de aminoácidos plasmáticos e/ condição corporal da fêmea lactante e/ou desempenho reprodutivo da porca relacionada à leitegada desmamada. Houve restrição de data na busca, sendo selecionados artigos publicados a partir do ano 2000.

Os estudos foram excluídos de acordo com os seguintes critérios: artigos em que se avaliou outra categoria do sistema de produção de suínos, que não fêmeas em gestação e/ou lactação; artigos que avaliaram somente o efeito da suplementação com arginina sobre o desempenho reprodutivo de porcas em gestação e lactação; publicações relacionadas a livros, capítulos de livros, trabalhos de conclusão de curso, artigos de revisão de literatura, trabalhos publicados em anais de eventos; artigos encontrados por mais de um pesquisador foram considerados duplicatas e, portanto, excluídos. Em caso de desacordo entre os pesquisadores na seleção de algum artigo, os critérios foram revisados e discutido afim de chegar a uma conclusão. O número de trabalhos encontrados a partir das combinações pré-definidas está na Figura 1.

2.3 Critérios de qualidade dos estudos

Os critérios foram adaptados com base em outras revisões sistemáticas (Ferreira et al., 2013; Pereira, Oliveira, Mesquita, Costa, & Pereira, 2011; Silva et al., 2014) e na experiência do autor.

Os parâmetros usados foram os seguintes:

(A) Randomização: ensaios randomizados receberam uma pontuação de 2, enquanto estudos não randomizados ou aqueles em que não foi descrito claramente receberam pontuação 1.

(B) Grupo de controle: ensaios usando um grupo de controle receberam uma pontuação de 2 e aqueles que não tinham grupo de controle ou não o mencionaram no texto recebeu pontuação 1.

(C) Dieta Isonitrogenada: Ensaios que isonitrogenaram a ração dos tratamentos sem arginina recebeu pontuação 2; estudos que não demonstraram claramente ou não isonitrogenou receberam pontuação 1.

(D) Tamanho da amostra: até 30 porcas por tratamento com pontuação 1 e 31, ou mais porcas receberam pontuação 2.

(E) Raça ou linha genética: ensaios que mencionaram raça ou linha genética receberam pontuação 2 e aqueles que não mencionaram receberam pontuação de 1.

(F) Caracterização ambiental: ensaios que mencionaram ambientais parâmetros receberam uma pontuação de 2 e aqueles que não mencionar que marcou 1.

(G) Paridade: ensaios que caracterizaram as porcas em relação a ordem de parto receberam uma pontuação de 2 e aqueles que caracterizaram ou não descreveu claramente receberam pontuação de 1.

(H) Ensaios que avaliaram algum parâmetro nas duas categorias (gestantes e lactantes) receberam pontuação 2 e ensaios que avaliaram apenas uma categoria receberam pontuação 1.

(I) Caracterização do leite: ensaios que caracterizaram o leite quanto qualidade nutricional receberam pontuação 2 e ensaios que não apresentou nenhuma análise no leite receberam pontuação 0.

(J) Caracterização do sangue: ensaios que caracterizaram o sangue receberam pontuação 2 e ensaios que não apresentou nenhuma análise no sangue receberam pontuação 0.

Variáveis adicionais, como período de teste, a quantidade de suplemento arginina, foram utilizadas para fins descritivos, sem pontuar, para contribuir com a discussão. O máximo de pontuação possível é de 24 pontos. Os escores de pontuação dos estudos estão sumarizados na Tabela 1.

3. RESULTADOS

3.1 Característica dos estudos selecionados

Com base nos critérios adotados as pontuações atribuídas aos estudos estão sintetizadas na tabela 1. A pontuação máxima de 20 pontos não foi atribuída a nenhum estudo. A maior pontuação foi atribuída ao estudo de Mateo (2008) com escore de 19 pontos uma vez que os dados abordados neste estudo coincidem com a abordagem de interesse desta revisão. A menor pontuação foi obtida pelo estudo de Quesnel (2014) que obteve escore de 11 pontos.

Em 90% dos experimentos (19 estudos) as fêmeas utilizadas foram descritas como o cruzamento entre duas ou mais raças caracterizando animais híbridos, em um estudo foi utilizado fêmeas descritas como da raça Yorkshire e em um dos estudos a genética não foi relatada. As raças utilizadas nos cruzamentos quando descritas foram Yorkshire, Landrace e Large White. Em 19% dos experimentos (4 estudos) foi utilizada fêmeas de primeira ordem de parto recebendo a suplementação enquanto ainda mães; nos demais experimentos as fêmeas usadas foram de ordem de parto 1 a 9 utilizando mais de uma ordem de parto no mesmo experimento.

Em relação a categoria de fêmea utilizada, 52% dos experimentos (11 estudos) forneceram a suplementação com L-arginina para as fêmeas gestantes, 24% (5 estudos) suplementaram fêmeas lactantes e 24% suplementaram em ambas as categorias. Sobre o momento de suplementação dentro das fases (gestação e lactação) os experimentos que suplementaram na gestação, em pelo menos um tratamento adotado no estudo, o fizeram no terço final (a partir dos 75 dias critério definido na metodologia) e 100% dos estudos que suplementaram na fase de lactação suplementaram durante todo o período até o desmame que ocorreu em média nos dias 21 e 28 de lactação.

Em relação ao nível de suplementação da L-arginina 52% dos experimentos (11 estudos) avaliaram apenas um nível de suplementação sendo ele 1% de l-arginina, 14% dos experimentos (3 estudos) suplementaram considerando a suplementação diária total, suplementando em média 25g/d de L/-arginina os demais estudos avaliaram 2 níveis ou mais de suplementação sendo o nível máximo utilizado de 1,73% e o mínimo de 0,1%.

Em 52% dos experimentos (11 estudos) os autores optaram por isonitrogenar a dieta dos tratamentos que não suplementaram com a L-arginina sendo que 10 estudos utilizaram o aminoácido alanina para tal e apenas um experimento utilizou o glutamato. Os demais estudos que representa 48% dos experimentos não isonitrogenaram o tratamento controle.

O consumo de ração das fêmeas foi discriminado em 43% dos experimentos os demais estudos não apresentaram esses dados nas tabelas de resultados. Em relação a qualidade da leitegada (tamanho, peso e incidência de CIUR) 86% dos experimentos (18 estudos) avaliaram o peso e / ou ganho de peso dos leitões na fase de maternidade, 71% discriminaram o número de leitões nascidos totais e /ou nascidos vivos já 57% (12 estudos) do total dos experimentos avaliaram ambos os parâmetros peso e números de leitões em algum momento da fase de maternidade, apenas 14% dos experimentos não apresentaram dados sobre a qualidade da leitegada. A incidência de leitões CIURs foi relatada apenas em um estudo (Che et al., 2013). Setenta e um por cento de todos os experimentos (15 estudos) avaliaram algum parâmetro de

condição corporal das fêmeas (peso da porca ou ET). Dos estudos que trabalharam com fêmeas lactantes apenas 20% (2 estudos) não avaliaram parâmetros de condição corporal das fêmeas.

Dos estudos selecionados 48% (dez estudos) avaliaram algum parâmetro de composição do leite ou produção. Considerando os 10 estudos o parâmetro de qualidade mais avaliado foi o teor proteico avaliado em 80% dos estudos seguido do teor de gordura (em 70%) a lactose avaliada em 60% e composição aminoacídica medida em 30% dos estudos que avaliaram parâmetros do leite. A produção do leite foi determinada em 5 dos 10 estudos que avaliaram o leite.

Cinquenta e sete por cento dos estudos (12 estudos) realizaram algum tipo de mensuração de parâmetros sanguíneos (plasma/soro). Considerando os 12 estudos, 66% avaliaram a composição aminoacídica sanguínea e coincidentemente e 66% deles também avaliaram algum parâmetro hormonal. O hormônio mais avaliado foi a insulina sendo avaliado em 42% dos estudos que coletaram amostras de sangue das fêmeas. Os hormônios avaliados nos estudos além da insulina foram: Progesterona, estradiol, IGF-1, prolactina, estriol, LH, FSH e GH.

3.2 Principais resultados dos ensaios avaliados

Sete estudos avaliaram parâmetros relacionados diretamente com a formação, crescimento e desenvolvimento da glândula mamária por meio da avaliação de hormônios mamogênicos no plasma e fatores de crescimento vascular no plasma e no tecido da glândula.

O estudo de Gao et al.,2012 avaliaram os níveis de progesterona e estradiol durante o período de gestação de fêmeas suínas, os dias utilizados para análise foram 22, 40, 70 e 90 (gestação) de fêmeas suplementadas com L-arginina e não suplementadas. Os autores observaram aumento dos níveis de estradiol plasmático nos dias 40, 70 e 90 dias de gestação nas fêmeas suplementadas com 1% de l-arginina dos dias 22 a 114 de gestação) já os níveis de progesterona não diferiu entre os tratamentos em nenhum dos momentos de avaliação.

Guo et al.,2016 avaliaram os níveis plasmáticos de progesterona, estradiol e IGF-1 nos dias 30, 70 e 90 de gestação em fêmeas suínas suplementadas com 0,1% dos dias 30 a 110. Os níveis de progesterona e estradiol não se alteraram com o tratamento, já os níveis de IGF-1 apresentaram aumento no tratamento com l- arginina quando medido aos 90 dias de gestação. Zhu et al., 2017 avaliando níveis plasmáticos de prolactina e insulina aos 14 e 21 dias de lactação observaram melhoria em ambos parâmetro e momentos de avaliação, a suplementação com 1% de l-arginina promoveu aumento dos níveis de prolactina e insulina quando comparado ao tratamento controle. Os níveis de IGF-1 aos 14 dias apresentaram aumento com a suplementação nos níveis de 0,5% e 1% quando comparados ao controle, aos 21 dias

apresentaram comportamento semelhante a insulina e prolactina em que a suplementação de 1% promoveu aumento quando comparado ao tratamento controle. Holanda et al. (2019) avaliando os níveis plasmáticos de insulina e IGF-1 não observou diferença entre os tratamentos ao suplementar 1% de l-arginina durante todo período de lactação.

Gao et al. (2020) foi o único estudo que avaliou LH e FSH no plasma de fêmeas suínas lactantes suplementadas ou não com l-arginina, os níveis de suplementação foram 4 (0,1, 0,2; 0,3; 0,4%) e foi observado aumento linear nos níveis plasmáticos de FSH a medida que se aumentou o nível de suplementação de l-arginina, não houve diferença nos níveis de LH com os diferentes tratamentos. Em relação a insulina observou-se resultado semelhante ao do FSH em que o aumento da suplementação provocou aumento nos níveis plasmáticos e para a prolactina observou-se maior nível plasmático no maior nível de suplementação (0,4%) quando comparado ao tratamento controle e ao tratamento de menor nível de suplementação (0,1%).

Liu et al. 2012 avaliaram níveis plasmáticos dos seguintes hormônios: insulina, GH, IGF-1, estradiol, estriol e progesterona aos 110 dias de gestação os autores não observaram diferença nos níveis hormonais exceto para GH que apresentou aumento no tratamento com L-arginina.

Fatores relacionados a angiogênese foram medidos em 2 estudos Liu et al., 2012 e Holanda et al., 2018 que avaliaram respectivamente níveis plasmáticos de VEGF e a expressão gênica dos genes VEGFa, VEGFR1, VEGFR2. O estudo de Liu et al., 2012 suplementaram fêmeas em gestação e a amostra avaliada foi coletada aos 110 dias de gestação os autores observaram redução dos níveis plasmáticos de VEGF no tratamento com L-arginina, já Holanda et al. (2019) avaliaram amostras de tecido mamário coletado após o desmame de fêmeas suplementadas durante a lactação e não observaram aumento da expressão gênica dos genes avaliados nos diferentes tratamentos. Ambos utilizaram o nível de 1% para suplementação.

3.3 Composição do leite

Quarenta e três por cento dos estudos (nove) selecionados avaliaram algum parâmetro da composição do colostro e/ou leite de fêmeas suínas suplementadas. Os parâmetros avaliados estão sumarizados na Tabela 3, o teor proteico do leite foi avaliado em oito dos nove estudos e a caseína foi avaliada em apenas um estudo, dessa forma esses dois componentes foram o mais e o menos avaliado, respectivamente, quando se avaliou a composição do leite. A maioria dos estudos (oito) coletaram amostras em mais de um momento durante o período de lactação para avaliação da composição do leite. Três estudos avaliaram a composição aminoacídica do leite e apenas dois estudos avaliaram a composição do colostro nos diferentes tratamentos.

Mateo et al., (2008) avaliaram a composição do leite (proteína e aa) em dois momentos 7 e 21 dias e observaram aumento no teor proteico das amostras do tratamento suplementado. Dalanora et al., (2016) e Krogh et al., 2017 avaliaram a composição aminoacídica do leite em dois momentos da lactação e não observaram diferença entre os tratamentos. Moreira et al., (2018) e Gao et al., (2020) Krogh et al (2020) e não observaram diferença em nenhum parâmetro de composição de leite avaliado.

Zhu et al. (2017) foram os únicos autores a avaliar os níveis de IGF-1 no leite e observaram aumento para o grupo suplementado. Em relação ao colostro dois estudos avaliaram a composição nutricional do colostro Hong et al. (2020) não observou nenhuma diferença entre os tratamentos e Krogh (2017) relataram diminuição dos teores de lactose no colostro do tratamento com arginina este foi o único estudo a avaliar os teores de IGF-1 no colostro, os autores não observaram diferença entre os tratamentos. Apenas dois estudos avaliaram a produção de colostro e não observaram diferença entre os tratamentos.

Dos 21 estudos selecionados, 67% avaliaram parâmetros relacionados ao desempenho dos leitões durante o período de lactação e/ou a condição corporal da fêmea, considerados neste estudo como ganho de peso (leitão ou leitegada) durante a fase de lactação e/ou peso ao desmame e perda de peso corporal ou espessura de toucinho da fêmea na fase de lactação (pós-parto e ao desmame).

Dentre os 14 estudos, 13 avaliaram o ganho de peso dos leitões ou da leitegada na fase de lactação e quatro deles relataram aumento desse parâmetro com a suplementação de L-arginina. Apenas 7 estudos avaliaram o efeito da suplementação de L-arginina sobre o peso do leitão ao desmame e em 3 desses observou-se aumento desse parâmetro. Dos estudos que avaliaram o peso ao desmame três suplementaram a L-arginina na fase de gestação e apenas Hong (2020) relatou aumento do peso dos leitões.

Em relação a condição corporal da fêmea durante o período de lactação, sete dos 14 estudos avaliaram a perda de peso ou mudança na espessura de toucinho das fêmeas suplementadas, dos estudos que avaliaram 86% realizaram a suplementação na fase de lactação. Sete estudos não avaliaram o efeito da suplementação sobre a condição corporal das fêmeas.

4. DISCUSSÃO

As revisões sistemáticas possibilitam uma visão mais abrangente dos resultados dos estudos de um determinado tema ao longo dos anos. É possível chegar a conclusões que não se chegaria avaliando um estudo de forma isolada, dessa forma contribuem para novas respostas e também questionamentos científicos.

O objetivo foi fazer um levantamento acerca da suplementação da L-arginina no terço final da gestação e durante a lactação e explorar principalmente as alterações fisiológicas observadas e avaliadas pelos autores sobre o tecido da glândula mamária, visto que esses são os dois principais momentos de desenvolvimento intenso deste tecido. Uma pré-revisão foi realizada para avaliar o estado da arte desse tema, o que permitiu uma definição melhor da busca inicial a ser feita e do período de suplementação a ser adotado para revisão. As avaliações e efeitos da suplementação realizada em outros momentos, como no início e terço médio da gestação, em geral, apresentam outros enfoques como avaliação do desempenho da leitegada ao nascimento (Li et al.,2012), desenvolvimento fetal (Li et al.,2015), desenvolvimento placentário (Novak et al.,2012). Estudos e revisões que avaliam o efeito da suplementação de L-arginina durante diferentes fases da gestação foram publicados recentemente (Palencia et al.,2018; Costa et al.,2019).

Alguns critérios foram definidos para serem usados na avaliação da qualidade dos artigos, dentre eles pode-se citar a presença ou ausência de randomização, utilização de um grupo controle e número de animais por tratamento. A maioria dos estudos deixou explícito na redação que os experimentos foram randomizados o que confere maior confiabilidade nos procedimentos experimentais e conseqüentemente nos resultados observados (Jadad et al., 1996).

O número de animais por tratamento é um parâmetro que influencia na qualidade do estudo, como mostrado na Tabela 1, a maioria dos estudos foram realizados com menos de 30 fêmeas (14 dos 21 artigos selecionados). Embora não exista uma regra clara, de acordo com os procedimentos estatísticos, quanto mais unidades experimentais menores serão os erros padrão da média do tratamento o que resulta em maior confiabilidade das diferenças identificadas entre os tratamentos. Alguns fatores podem contribuir para limitação e/ou definição do tamanho das amostras, como disponibilidade de área, tipo de análises previstas no experimento, recursos financeiros entre outros.

Em relação as dietas utilizadas nos estudos, o uso de dietas isonitrogenadas foi considerado na avaliação dos critérios de qualidade. Utilizar dietas isonitrogenadas nos tratamentos é importante principalmente quando se quer avaliar o efeito de compostos nitrogenados. Nesta revisão pouco mais da metade dos estudos (11) isonitrogenaram as dietas utilizadas, afim de minimizar possíveis efeitos nos resultados observados.

As condições ambientais ao qual as fêmeas são submetidas interferem diretamente no desempenho e comportamento dessas, sejam elas gestantes ou lactantes e isso também é válido para os leitões. Dessa forma, a caracterização das condições ambientais ou a medição de algum

parâmetro relacionado foi considerado para avaliar a qualidade dos estudos. Nesta revisão apenas 7 dos 21 estudos informaram sobre a condição ambiental do local dos experimentos. Em estudos sobre nutrição as condições ambientais podem mostrar-se ainda mais importantes por interferir no aproveitamento e no destino metabólico dos nutrientes. A suplementação de L-arginina potencialmente melhora o fluxo sanguíneo por ação do óxido nítrico (Mann et al., 2003), essa funcionalidade pode sofrer interferência do ambiente uma vez que o estresse por calor pode aumentar o fluxo sanguíneo periférico, resultando em um aumento da demanda por esse aminoácido (Laspiur JP, Trottier NL.2001). Estudos com mamíferos apontam que o estresse por calor promove redução do fluxo sanguíneo para as glândulas mamárias (Lublin e Wolfenson, 1996) o que pode provocar redução da produção de leite em fêmeas expostas ao calor.

A ordem de parto pode influenciar no desempenho reprodutivos de fêmeas suínas gestantes e lactantes, estudos apontam que o complexo da glândula mamária apresenta uma maior capacidade produtiva nas ordens de parto mais elevadas quando comparada com a primeira ordem de parto, Nielsen et al. (2001) relataram maior quantidade de tecido e DNA em fêmeas múltíparas quando comparadas a primíparas. Além disso a condição corporal das fêmeas relaciona-se a ordem de parto e pode influenciar na qualidade do leite e qualidade da leitegada ao desmame (Beyer et al., 2007). Controlar o fator ordem de parto para avaliar os efeitos da suplementação é imprescindível e foi um critério utilizado para a avaliar a qualidade dos estudos dessa revisão. Em 100% dos estudos selecionados houve descrição da ordem de parto das fêmeas.

Estudos que avaliam fêmeas suínas em reprodução são realizados nas fases de gestação, lactação ou em ambas. Visto a relação que existe entre as duas fases, estudos que avaliaram os efeitos da suplementação ou a realizaram em ambas as fases receberam pontuação mais elevada na avaliação. Apenas cinco dos 21 estudos receberam a pontuação máxima para esse parâmetro.

Por fim estudos que avaliaram parâmetros relacionados a caracterização do leite e metabólitos sanguíneos foram melhores pontuados, uma vez que o alvo de estudo desta revisão é o efeito da suplementação da L-arginina sobre o desenvolvimento e funcionamento do tecido glandular mamário. Alterações na composição do leite estão intimamente relacionadas à nutrição recebida pelas fêmeas, assim como alterações de metabólitos sanguíneos, uma vez que nutrientes participam da formação de compostos importantes, em especial as proteínas que são constituintes de enzimas, hormônios, fatores de crescimento entre outros e podem ser secretagogos como é o caso do aminoácido L-arginina (Bass et al., 2017).

Resultados favoráveis com o uso da L-arginina para fêmeas suínas já foram relatados na literatura principalmente relacionados melhoria de desempenho reprodutivo, como aumento de nascidos vivos e peso ao nascimento (Bérard and Bee et al., 2010), aumento de peso ao desmame (Gao et al., 2020). No entanto, poucos estudos avaliaram o efeito deste aminoácido no tecido da glândula mamária. Como observado nessa revisão, 10 estudos avaliaram parâmetros relacionados a composição do leite e desses apenas três avaliaram os parâmetros hormonais no sangue (Dallanora et al., 2016; Gao et al., 2020; Zhu et al., 2017). Essas avaliações podem ser usadas para fazer inferências sobre o efeito da L-arginina no metabolismo da glândula mamária e apenas um estudo realizou análises diretamente no tecido após realizar a suplementação com L-arginina no período de lactação (Holanda et al., 2019).

Com relação à produção do leite, há evidências fisiológicas de que a suplementação com arginina em porcas na fase de gestação e/ou lactação pode aumentar a produção do leite. Uma das evidências mais claras é que a arginina exerce influência no sistema endócrino de suínos, principalmente na secreção de hormônio do crescimento (GH), insulina e prolactina (Mateo et al., 2007; Wu et al., 2009; Zhu et al., 2017). Gao et al. (2020) observaram aumento linear nos níveis de prolactina, aos 14 dias de lactação, à medida em que se aumentou progressivamente o nível de suplementação de L-arginina de 0 para 0,40% durante o período de lactação. A prolactina apresenta efeito galactopoiético em fêmeas suínas e, portanto, sugere-se que a suplementação dietética com L-arginina pode aumentar a produção de leite, em parte, pelo aumento da secreção de prolactina no plasma (Gao et al., 2020). Com relação ao GH, a suplementação com L-arginina pode ser responsável pelo aumento da secreção desse hormônio no plasma (Mateo et al., 2008; Krogh et al., 2016). Liu et al. (2012) observaram aumento do GH plasmático, com a suplementação com L-arginina em fêmeas suínas no terço final de gestação sendo o único estudo a avaliar esse parâmetro nesta revisão.

O aumento da concentração de GH, potencialmente, pode estimular a liberação de IGF-I por meio do eixo GH-IGF-I (Krogh et al., 2016) esse resultado foi observado por mais estudos (Zhu et al., 2017; Holanda et al., 2018). O IGF-1 contribui para a diferenciação mamária e lactogênese (Lee et al., 1993) além de apresentar efeito galactopoiético em suínos, aumentando, dessa forma a produção do leite. Além disso, o aumento do fluxo sanguíneo para o tecido da glândula mamária com a suplementação com arginina, que ocorre principalmente via óxido nítrico, possibilita a maior quantidade de nutrientes nesse tecido, o que pode ser responsável pelo aumento da eficiência de produção de leite (Krogh et al., 2017).

Entretanto, nos cinco estudos que avaliaram a influência da suplementação com arginina sobre a produção do leite (Krogh et al., 2017; Zhu et al., 2017; Moreira et al., 2018;

Nuntapaitoon et al., 2018; Krogh et al., 2020) não foram observadas alterações para essa variável, independentemente do momento da coleta na fase de lactação. Segundo Hong et al. (2020), a quantidade de leite a ser produzida, principalmente no início da lactação, depende, basicamente, da reserva corporal da fêmea e da ingestão de alimentos.

A arginina, atua como precursor do óxido nítrico, que, por sua vez, é um potente vasodilatador, que age nas células endoteliais dos vasos sanguíneos, aumentando, assim, o fluxo sanguíneo e o suprimento de nutrientes para a glândula mamária. Com isso, pode haver aumento da utilização de aminoácidos pelo tecido da glândula mamária, aumentando a síntese proteica e, conseqüentemente, o conteúdo de proteína no leite (Mateo et al., 2008). Além do óxido nítrico, a arginina também atua como precursor de poliaminas, tais como espermina, putrescina e espermidina, que também atuam na síntese proteica na glândula mamária (Zhu et al., 2017), contribuindo, dessa forma, para o aumento do conteúdo proteico do leite.

Outro fator que pode provocar o aumento da síntese proteica pela glândula mamária diz respeito ao efeito da arginina sobre a síntese e secreção de hormônios que apresentam efeito anabólico no tecido mamário, tais como a insulina. Este hormônio atua na captação de aminoácidos pela glândula mamária, estimulando a utilização dessas moléculas para a síntese de proteínas nesse tecido, visto que, geralmente, a glândula mamária apresenta alta sensibilidade a insulina durante a lactação (Mateo et al., 2008). A insulina aumenta a divisão celular no tecido mamário de porcos em lactação (Buttle e Lin 1991) e tem um papel extra-mamário óbvio na regulação do metabolismo da gordura e da proteína e, portanto, no fornecimento de nutrientes ao tecido mamário, influenciando assim os constituintes do leite e a produção das fêmeas (Schams et al., 1994; Breier, 1999).

Portanto, a suplementação com arginina em fêmeas suínas em estágio de lactação pode ser responsável pelo aumento da concentração de insulina no plasma, relatados por (Zhu et al., 2017; Gao et al., 2020) que potencialmente estimula a captação e a utilização de aminoácidos pela glândula mamária para a síntese de proteínas, aumentando, dessa forma, o conteúdo proteico do leite.

Apesar de todas evidências fisiológicas que demonstram a possível influência da suplementação com L-arginina para fêmeas suínas sobre o aumento do conteúdo proteico do leite, apenas um dos nove estudos (Mateo et al., 2008) que avaliaram esses parâmetros relataram aumento. Mateo et al. (2008) observou aumento no conteúdo de proteína do leite aos sete dias de lactação tendo realizado a suplementação durante a gestação (30-110) e toda lactação, no entanto o estudo foi realizado em fatorial e o resultado se deu pela suplementação realizada durante a lactação.

Esse resultado pode estar relacionado ao momento da coleta do leite, realizado no sétimo dia de lactação, os demais autores avaliaram em outros momentos e não observaram alterações. Segundo Mateo et al. (2008), o efeito da suplementação com esse aminoácido sobre o aumento do conteúdo de proteína do leite é evidente apenas no terço inicial de lactação, mais especificamente durante o sétimo dia de lactação. Entretanto, outros estudos realizaram a coleta aos dois (Moreira et al., 2018), três (Krogh et al., 2016; 2017) e quatro dias de lactação (Krogh et al., 2020) e não observaram alteração na composição do leite com a suplementação com L-arginina, bem como no conteúdo de proteína.

Outro fator de influência pode estar relacionado a genética das fêmeas, os estudos publicados que avaliaram o efeito da suplementação na lactação sobre o teor proteico do leite datam 9 anos ou mais após as observações de Mateo et al. (2008). Esta diferença temporal é considerável para melhorias genéticas, e as fêmeas modernas tornaram-se mais exigentes. A suplementação pode atender a nova demanda do tecido mamário que é mais produtivo influenciando na ausência de melhorias no teor proteico em estudos mais recentes. Essas divergências de resultados podem ser devidas às diferenças nos níveis de inclusão de arginina, e também no ambiente.

A suplementação com L-arginina em fêmeas suínas em gestação e/ou lactação pode influenciar também o conteúdo de gordura no leite, visto que esse aminoácido é secretagogo da insulina, que participa da ativação da lipoproteína lipase (Mateo et al., 2008). Essa enzima, por sua vez, libera glicerol e ácidos graxos a partir de triglicerídeos, que podem ser absorvidos nos tecidos periféricos, especialmente no muscular e no adiposo para produção e armazenamento de energia ou para a síntese de gordura do leite (Moreira et al., 2018). Entretanto, entre os estudos selecionados, não foi observada alteração na gordura do leite com a suplementação com L-arginina.

Com relação aos outros componentes do leite, lactose e caseína, não foram observadas alterações com a suplementação com L-arginina em fêmeas suínas em gestação e/ou lactação. Entretanto, são necessários mais estudos para verificar se a suplementação com L-arginina apresenta alguma influência no conteúdo desses componentes no leite. A caseína, por exemplo, foi avaliada em apenas um estudo, o que reforça a necessidade de intensificar as pesquisas que investigam a influência da suplementação com L-arginina, em fêmeas gestantes e/ou lactantes, sobre a composição do leite.

A maioria dos estudos apresentaram dados de parâmetros relacionados ao desempenho dos leitões, para a revisão consideramos apenas dois que se relacionam diretamente a funcionalidade da glândula mamária: ganho de peso durante a fase de maternidade e peso ao

desmame. Não foi observado melhoria do ganho de peso dos leitões lactentes com o uso da suplementação na maioria dos estudos, trabalhos em que a suplementação foi feita apenas na fase de lactação (Mateo et al., 2008; Zhu et al., 2017; Gao 2020) se destacaram e apresentaram melhoria nesse parâmetro. Em contrapartida nenhum estudo que suplementou em ambos os momentos (gestação e lactação) e avaliaram esse parâmetro apresentou diferença entre os tratamentos, esse resultado pode indicar a ausência de efeito complementar da suplementação na fase de gestação e lactação sobre a produção de leite uma vez que o ganho de peso do leitão é uma medida indireta do desempenho lactacional da fêmea. A melhoria quando observada foi justificada principalmente pela modulação positiva do conteúdo proteico do leite (Mateo et al., 2008), aumento do teor de IgF1 no leite, efeito secretagogo da L-arginina que estimula o apetite de fêmeas e aumenta o consumo na lactação e por consequência a produção de leite (Pluske et al., 1998; Gao et al 2020) O desempenho do nascimento até o desmame é amplamente determinado pela quantidade e qualidade do leite (Gao et al., 2019; King et al., 1997).

A absorção mamária de nutrientes depende de sua disponibilidade na circulação, mas é influenciada por hormônios como insulina, prolactina e IGF-1 (Farmer et al., 2008). A prolactina é vital para o início e manutenção da lactação em fêmeas como já relatado e a suplementação dietética com 1,0% de L-Arg-HCl aumentou significativamente as concentrações plasmáticas de prolactina no dia 14 e 21 da lactação (Zhu et al., 2017; Gao et al., 2020).

As concentrações aumentadas de IGF-1 plasmático observadas em estudos dessa revisão, particularmente no dia 14, podem ser um fator chave na mediação dos efeitos da suplementação de Arg no desempenho dos leitões; mudanças comparáveis ocorreram também no leite (IGF-1) e pode favorecer o desempenho de leitões lactentes.

Apenas um estudo relatou melhoria no ganho de peso de leitões suplementando as fêmeas durante a gestação (Hong et al., 2020) o que pode indicar maior efetividade da L-arginina sobre a funcionalidade do tecido mamário quando a suplementação ocorre no período de lactação, os principais resultados observados para suplementação nesse período incluem maior ganho de peso na maternidade, maior peso ao desmame, maior insulina plasmática.

5. CONCLUSÃO

A suplementação dietética de arginina em fêmeas no terço final de gestação e/ou lactação pode beneficiar o ganho de peso dos leitões na fase de maternidade e o peso ao desmame. A suplementação da L-arginina durante a lactação favorece a produção de leite

devido principalmente a modulação dos níveis dos hormônios prolactina e insulina. Mais estudos são necessários para avaliar o impacto da suplementação sobre o tecido das glândulas mamárias. Para estabelecer um plano de suplementação com a L-arginina aspectos relacionados ao período de suplementação devem ser melhor avaliados.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio da CAPES, FAPEMIG e CNPq.

REFERÊNCIAS

- Bass, B. E., Bradley, C. L., Johnson, Z. B., Zier-Rush, C. E., Boyd, R. D., Usry, J. L., ... & Frank, J. W. (2017). Influence of dietary L-arginine supplementation of sows during late pregnancy on piglet birth weight and sow and litter performance during lactation. *Journal of animal science*, 95(1), 248-256.
- Bérard, J., & Bee, G. (2010). Effects of dietary L- arginine supplementation to gilts during early gestation on foetal survival, growth and myofiber formation. *Animal*, 4, 1680–1687
- Beyer, M., Jentsch, W., Kuhla, S., Wittenburg, H., Kreienbring, F., Scholze, H., ... & Metges, C. C. (2007). Effects of dietary energy intake during gestation and lactation on milk yield and composition of first, second and fourth parity sows. *Archives of animal nutrition*, 61(6), 452-468.
- Black JL, Mullan BP, Lorschy ML, Giles LR. Lactation in the sow during heat stress. *Livest Prod Sci*. 1993; 35: 153–170.
- Che, L., Yang, P., Fang, Z., Lin, Y., & Wu, D. (2013). Effects of dietary arginine supplementation on reproductive performance and immunity of sows. *Czech J. Anim. Sci*, 58(4), 167-175.
- Costa, K. A., Marques, D. B. D., de Campos, C. F., Saraiva, A., Guimarães, J. D., & Guimarães, S. E. F. (2019). Nutrition influence on sow reproductive performance and conceptuses development and survival: a review about l-arginine supplementation. *Livestock Science*, 228, 97-103.
- Dallanora, D., Walter, M. P., Marcon, J., Saremba, C., Bernardi, M. L., Wentz, I., & Bortolozzo, F. P. (2016). Top-dressing 1% arginine supplementation in the lactation diet of sows does not affect the litter performance and milk composition. *Ciência Rural*, 46, 1460-1465.

- Ferreira, M. S. S., Garbossa, C. A. P., Oberlender, G., Pereira, L. J., Zangeronimo, M. G., Sousa, R. V., & Cantarelli, V. S. (2013). Effect of ractopamine on lipid metabolism in vivo - A systematic review. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 56, 35–43.
- Gao, K., Jiang, Z., Lin, Y., Zheng, C., Zhou, G., Chen, F., ... Wu, G. (2012). Dietary L-arginine supplementation enhances placental growth and reproductive performance in sows. *Amino Acids*, 42, 2207–2214
- Gao, K., Wen, X., Guo, C., Wang, L., Ban, W., Yang, X., ... & Jiang, Z. (2020). Effect of dietary arginine-to-lysine ratio in lactation on biochemical indices and performance of lactating sows. *Journal of Animal Science*, 98(9)
- Guo, P., Jiang, Z. Y., Gao, K. G., Wang, L., Yang, X. F., Hu, Y. J., ... & Ma, X. Y. (2016). Low-level arginine supplementation (0.1%) of wheat-based diets in pregnancy increases the total and live-born litter sizes in gilts. *Animal Production Science*, 57(6), 1091-1096.
- Holanda, D. M., Marcolla, C. S., Guimarães, S. E. F., Neves, M. M., Hausman, G. J., Duarte, M. S., ... & Saraiva, A. (2019). Dietary L-arginine supplementation increased mammary gland vascularity of lactating sows. *Animal*, 13(4), 790-798.
- Hong, J., Fang, L. H., Jeong, J. H., & Kim, Y. Y. (2020). Effects of L-arginine supplementation during late gestation on reproductive performance, piglet uniformity, blood profiles, and milk composition in high prolific sows. *Animals*, 10(8), 1313.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary. *Control Clin Trials*. 1996; 17: 1–12. PMID: 8721797
- King, R. H., Mullan, B. P., Dunshea, F. R., & Dove, H. (1997). The influence of piglet body weight on milk production of sows. *Livestock Production Science*, 47(2), 169-174.
- Krogh, U., Oksbjerg, N., Purup, S., Ramaekers, P., & Theil, P. K. (2016). Colostrum and milk production in multiparous sows fed supplementary arginine during gestation and lactation. *Journal of Animal Science*, 94 (suppl_3), 22-25.
- Krogh, U., Oksbjerg, N., Storm, A. C., Feyera, T., & Theil, P. K. (2017). Mammary nutrient uptake in multiparous sows fed supplementary arginine during gestation and lactation. *Journal of Animal Science*, 95(6), 2517-2532.
- Laspiur JP, Trottier NL. Effect of dietary arginine supplementation and environmental temperature on sow lactation performance. *Livest Prod Sci*. 2001; 70: 159–165.
- Li, J., Xia, H., Yao, W., Wang, T., Piao, X., Thacker, P., ... Wang, F. (2015). Effects of arginine supplementation during early gestation (day 1 to 30) on litter size and plasma metabolites in gilts and sows. *Journal of Animal Science*, 93, 5291–5303.

- Li, X., Bazer, F. W., Johnson, G. A., Burghardt, R. C., Erikson, D. W., Frank, J. W., ... Wu, G. (2010). Dietary supplementation with 0.8% L- arginine between days 0 and 25 of gestation reduces litter size in gilts. *The Journal of Nutrition*, 140, 1111–1116
- Lin, C. L., & Buttle, H. L. (1991). Progesterone receptor in the mammary tissue of pregnant and lactating gilts and the effect of tamoxifen treatment during late gestation. *Journal of endocrinology*, 130(2), 251-257.
- Liu, X. D., Wu, X., Yin, Y. L., Liu, Y. Q., Geng, M. M., Yang, H. S., ... & Wu, G. Y. (2012). 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*, 42(6), 2111-2119.
- Lublin, A., & Wolfenson, D. (1996). Lactation and pregnancy effects on blood flow to mammary and reproductive systems in heat-stressed rabbits. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology*, 115(4), 277-285.
- Mateo, R. D., Wu, G., Moon, H. K., Carroll, J. A., & Kim, S. W. (2008). Effects of dietary arginine supplementation during gestation and lactation on the performance of lactating primiparous sows and nursing piglets. *Journal of animal science*, 86(4), 827-835.7
- Moreira, R. H. R., Lanferdini, E., Fonseca, L. D. S., Chaves, R. F., Garbossa, C. A. P., Saraiva, A., & Abreu, M. L. T. D. (2018). Arginine improves nutritional quality of sow milk and piglet performance. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 47.
- Nielsen, O. L., Pedersen, A. R., & Sørensen, M. T. (2001). Relationships between piglet growth rate and mammary gland size of the sow. *Livestock Production Science*, 67(3), 273-279.
- Novak, S., Paradis, F., Patterson, J. L., Pasternak, J. A., Oxtoby, K., Moore, H. S., ... Foxcroft, G. R. (2012). Temporal candidate gene expression in the sow placenta and embryo during early gestation and effect of maternal Progenos supplementation on embryonic and placental development. *Reproduction, Fertility and Development*, 24, 550–558.
- Nuntapaitoon, M., Muns, R., Theil, P. K., & Tummaruk, P. (2018). L-arginine supplementation in sow diet during late gestation decrease stillborn piglet, increase piglet birth weight and increase immunoglobulin G concentration in colostrum. *Theriogenology*, 121, 27-34.
- Palencia, J. Y. P., Lemes, M. A. G., Garbossa, C. A. P., Abreu, M. L. T., Pereira, L. J., & Zangeronimo, M. G. (2018). Arginine for gestating sows and foetal development: A systematic review. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 102(1), 204-213.

- Pereira, U. P., Oliveira, D. G. S., Mesquita, L. R., Costa, G. M., & Pereira, L. J. (2011). Efficacy of *Staphylococcus aureus* vaccines for bovine mastitis: A systematic review. *Veterinary Microbiology*, 148, 117–124.
- Pluske, J. R., Williams, I. H., Zak, L. J., Clowes, E. J., Cegielski, A. C., & Aherne, F. X. (1998). Feeding lactating primiparous sows to establish three divergent metabolic states: III. Milk production and pig growth. *Journal of animal science*, 76(4), 1165-1171.
- Quesnel, H., Quiniou, N., Roy, H., Lottin, A., Boulot, S., & Gondret, F. (2014). Supplying dextrose before insemination and L-arginine during the last third of pregnancy in sow diets: effects on within-litter variation of piglet birth weight. *Journal of Animal Science*, 92(4), 1445-1450.
- Schams, D. (1994). Growth factors in milk. *Endocrine Regulations*, 28(1), 3-8.
- Silva, V. O., Lopes, E., Andrade, E. F., Sousa, R. V., Zangeronimo, M. G., & Pereira, L. J. (2014). Use of biodiesel co- products (Glycerol) as alternative sources of energy in animal nutrition: A systematic review. *Archivos de Medicina Veterinaria*, 46, 111–120
- Wu, G., Bazer, F. W., Davis, T. A., Kim, S. W., Li, P., Marc Rhoads, J., & Yin, Y. (2009). Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino acids*, 37(1), 153-168.
- Zhu.Cui H. U., Guo, C. Y., Gao, K. G., Li, W. A. N. G., Zhuang, C. H. E. N., & Jiang, Z. Y. (2017). Dietary arginine supplementation in multiparous sows during lactation improves the weight gain of suckling piglets. *Journal of Integrative Agriculture*, 16(3), 648-655.

Tabela 1. Pontuação dos artigos de acordo com os critérios de avaliação.

Referência	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	TOTAL
Perez Laspiur e Trottier (2001)	2	2	1	1	2	2	2	2	0	0	14
Mateo et al. (2007)	2	2	2	1	2	1	2	1	0	2	15
Mateo et al. (2008)	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	19
Gao et al. (2012)	2	2	2	2	2	1	2	1	0	2	16
Liu et al. (2012)	2	2	1	1	2	1	2	1	0	2	14
Che et al. (2013)	2	2	2	1	2	2	2	1	0	2	16
Quesnel et al. (2014)	1	2	1	1	2	1	2	1	0	0	11
Dallanora et al. (2016)	2	2	1	2	2	1	2	1	2	0	15
Guo et al. (2016)	2	2	2	2	2	1	2	1	0	2	16
Krogh et al. (2017)	1	2	2	1	2	2	2	2	2	2	18
Zhu et al. (2017)	2	2	1	1	2	1	2	1	2	2	15
Holanda et al. (2018)	2	2	1	1	1	1	2	1	0	2	13
Moreira et al. (2018)	2	2	1	1	2	2	2	1	2	0	15
Nuntapaitoon et al. (2018)	1	2	2	2	2	2	2	1	0	0	14
Hines et al. (2019)	1	2	1	2	2	1	2	1	0	0	12
Gao et al. (2020)	1	2	2	2	2	1	2	1	2	2	17
Hong et al. (2020)	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	18
Luise et al. (2020)	1	2	1	2	2	1	2	1	0	0	12
Moreira et al. (2020)	2	2	1	1	2	1	2	1	0	0	12
Krogh (2020)	1	2	2	1	2	1	2	2	2	2	17
Krogh (2016)	1	2	2	1	2	1	2	2	2	0	15

A: Randomização: 2 para randomizado, 1 para não randomizado ou não relatado; B: Grupo controle: 2 para ensaio que usou grupo controle e 1 para aqueles sem grupo controle ou não relatado no texto; C: Dieta isonitrogenada 2 para dietas isonitrogenadas e 1 para ensaios que não usaram a dieta ou não descreveu; D: Tamanho da amostra: até 30 fêmeas por tratamento 1, 31 ou mais 2; E: Raça ou linha genética: ensaios que mencionaram raça ou linha genética 2 e aqueles que não mencionaram 1; F: Caracterização ambiental: ensaios que mencionaram parâmetros ambientais 2 e aqueles que não mencionaram 1. G: Paridade: ensaios que caracterizaram as porcas em relação a ordem de parto 2 e aqueles que não caracterizaram ou não descreveu 1. H: Ensaios que avaliaram as duas categorias (gestantes e lactantes) 2 e ensaios que avaliaram apenas uma categoria 1. I: Caracterização do leite: ensaios que caracterizaram o leite quanto qualidade nutricional 2 e ensaios que não apresentou nenhuma análise no leite pontuação 0. J: Caracterização do sangue: ensaios que caracterizaram o sangue receberam pontuação 2 e ensaios que não apresentou nenhuma análise no sangue receberam pontuação 0.

Tabela 2- Resultados observados nos estudos que avaliaram o status hormonal (níveis plasmáticos) de fêmeas suplementadas com L-arginina quando comparado aos tratamentos controle

Estudos	MCS	PS	Progesterona	Estradiol	Estriol	IGF-1	INS.	LH	FSH	GH	Pro1
Gao et al. (2012)	70, 90 gest	22-114	NS	↑	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Liu et al. (2012)	110 gest	22-114	NS	NS	NS	NS	NS	NE	NE	↑	NE
Dallanora et al. (2016)	90 gest	30-110	NS	NS	NE	↑	NE	NE	NE	NE	NE
Zhu et al. (2017)	14 e 21lact	3-21	NE	NE	NE	↑	↑	NE	NE	NE	↑
Holanda et al. (2018)	21 lact	0-21	NE	NE	NE	NS	NS	NE	NE	NE	NE
Gao et al. (2020)	14 lact	0-21	NE	NE	NE	NE	↑	NS	↑	NE	↑

NS: não Significativo; **NE:** não avaliado; **IND:** indiferente; ↑ aumento, ↓ diminuição MCS: Momento da coleta de sangue; PS: Período de suplementação; Prol: Prolactina; Gest: Gestação; INS: Insulina

Tabela 3 - Resultados observados nos estudos que avaliaram a composição do colostro e/ou leite de fêmeas suplementadas com L-arginina quando comparado aos tratamentos controle

Estudos	Momento da coleta	Período da suplementação	Produção	Proteína	Gordura	Lactose	Caseína	Hormônios	Parâmetros do colostro	Aminoácidos
Mateo et al. (2008)	7 lact	30-110 1-21	NE	↑	NE	NE	NE	NE	NE	E
Mateo et al. (2008)	21 lact	30-110 Gest 1-21 lact	NE	NS	NE	NE	NE	NE	NE	E
Dalanora 2016	10/20 lact	0-21 lact	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	E
Krogh et al. (2017)*	3 e 17 lact	30-115 gest 0-28 lact	NS	NS	NS	NS	NE	NE	NE	E
Zhu et al. (2017)	14 e 21	3-21 lact	NS	NS	NS	NS	NE	↑ IGF-1	NE	NE
Moreira et al. (2018)£	2/13/21	0-21	NS	NS	NS	NE	NE	NE	NE	NE
Gao et al. (2020)	14	0-21	NE	NS	NS	NS	NE	NE	NE	NE
Nuntapaitoon et al. (2018)	-	85-115 gest	NS	NE	NE	NE	NE	NE	NS produção	NE
Moreira et al.(2020)	-	85-115 gest	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NS produção	NE
Hong et al. (2020)	Colostro 24h pós parto Leite 21 lact	70-110 gest	NE	NS	NS	NS	NS	NE	Prot NS Gord NS Lact NS CaseínaNS	NE
Krogh et al. (2020)**	4-10-18	108-115 0-21	NS	NS	NS	NS	NE	NE	NE	NE
Krogh (2016) ¹	Leite 3-10-17-24		NE	NS	NS	NS	NE	NS	Prot NS Gord NS Lact ↓	NE

NS: não significativo; **NE:** não avaliado; ↑ aumento, ↓ diminuição **E**-avaliado

*Autor avaliou as diferenças na composição do leite nos dois momentos de coleta 3 e 17 dias de lactação, resultados não considerados nessa tabela.

£ a média de todos os momentos avaliados (2-13-21) apontou aumento do teor de proteína o tratamento com l-arginina (efeito quadrático). A média dos teores de gordura considerando os diferentes momentos de coleta foi maior para o tratamento com L-arginina (efeito linear e quadrático)

** mediu uréia no leite não houve diferença/ avaliou a diferença na composição nos diferentes dias de coleta

¹ as médias observadas nos diferentes tempos de coletada foram avaliadas e houve diferença entre os tratamentos.

O maior nível de suplementação foi considerado para comparação quando houve mais de um nível de suplementação.

Tabela 4. Resultados sumarizados do desempenho da leitegada e parâmetros relacionados

Autores	Período de suplementação	Ganho de peso leitão/leitegada maternidade	Peso ao desmame	Condição corporal fêmea lactação- ET	Condição corporal fêmea lactação- peso
Perez Laspiur e Trottier (2001)	110 -115 0-21	NS	NE	NS	NS
Mateo et al. (2008)	Lact 0-21	↑	↑ ^y	NS ²	NS ²
Quesnel et al.,2014	77-116	NE	NS	NE	NE
Dallanora et al. (2016)	0-21 lact	NS*	NE	NE	NE
Zhu et al.(2017)	3-21 lact	↑	NE	NS	NS
Krogh et al.2017	30-115 0-28	NS	NE	NE	NE
Holanda et al. (2018)	0-21	NS	NS	NE ³	NE ³
Moreira et al. (2018)	0-21	NS ¹	NS	NS ¹	NS ¹
Nuntapaitoon et al. (2018)	85-115	NS	NE	NE	NE
Gao et al. (2020)	0-21	↑	↑	NS	NE
Hong et al. (2020)	70-110	↑	↑	NS	NS
Luise et al.,2020	1-115	NS	NS	NE	NE
Krogh et al. (2020)	108-115g 0-211	NS	NE	NE	NS
Krogh (2016)	30-115 0-28	NS	NE	NE	NE

Quando o ganho foi avaliado em mais de um período na maternidade em semanas nos consideramos a média *ganho de peso da leitegada ¹Relataram um efeito quadrático significativo para o parâmetro; ^y estudo fatorial com suplementação durante a gestação e lactação resultado referente a suplementação na lactação; ²ET medida após o parto nos dias 7,14 e 21 da lactação. ³ Os pesos pré-parto, pós-parto e ao abate (desmame) estão descritos, porém as diferenças desses valores entre os dois tratamentos não foram relatadas. 2 ou mais desses parâmetros.

Tabela 5- Principais dados e parâmetros avaliados nos estudos

Nº do artigo	Autor/ano	Genética	Categoria animal	Período de suplementação (dias)	Ordem de parto	Níveis de suplementação (nº de animais por tratamento)	Parâmetros avaliados		
							Desempenho	Plasma	Leite
1	Perez Laspiur e Trottier (2001)	Landrace x Yorkshire	Gestante e lactante	110-115 gest 1-21 lact	2 a 4	0.96% de arg - controle (n=22); 1.34% de arg (n=22); 1.73% de arg (n=22). Total=66.*	Consumo da fêmea; peso leitão as 24h, e a cada 3 dias até o desmame, peso do leitão aos 22 d, taxa de respiração, frequência cardíaca, temperatura retal dos leitões 1 dia pós parto e semanalmente ; ET e área de olho de lombo 21d de lactação. Peso ao parto e peso aos 21 de lactação	NE	NE
2	Mateo et al. (2007)	Camborough 22, Pig Improvement	Gestante	30-110	0	1.70% de ala - controle (n=28); 1.00% de arg (n=24). Total=52.	ET e peso corporal 30,70,90,110; número e CV dos NLNT e NLNV; peso ao nascimento total e vivos, peso da leitegada total e vivos; natimortos; ET e peso corporal 30,70,90,110 das fêmeas	Concentração de ureia dia 30,70,90,110, concentração dos aa dias 30,70, 110 gestação	NE
3	Mateo et al. (2008)	Camborough 22, Pig Improvement	Gestante e lactante	30-110 gest 1-21 lact	1	1.70% de ala - controle (n=19); 1.00% de arg (n=19). Total=38	Peso da porca e ET 1 dia após o parto, e semanalmente 7-14-21. perda de peso e perda em ET da porca, consumo da fêmea na lactação, IDC. Peso leitão as 0,7,14 e 21, ganho de peso do leitão na maternidade.	Concentração de insulina e ureia aos 7 e 21 dias. Concentração de proteína aa aos 21 dias	no dia 7 e 21:ureia e aas e proteína total

Tabela 5- Principais dados e parâmetros avaliados nos estudos

Nº do artigo	Autor/ ano	Genética	Categoria animal	Período de suplementação (dias)	Ordem de parto	Níveis de suplementação (nº de animais por tratamento)	Desempenho	Plasma	Leite
4	Gao et al. (2012)	Yorkshire x Landrace	Gestante	22-114	2 e 3	sem arg - controle (n=56); 1.00% de arg (n=52). Total=108	NLNT, NLNV, natimorto, mumificado, peso da leitegada, peso dos nascidos vivos por leitegada, media de peso dos nascidos vivos, peso de placenta dos nascidos vivos total e de leiteão nascido vivo, cv peso do peso dos nascidos vivos. ET da fêmea aos 22 e 110 gest	Dia 22, 40 e 70 e 90 estradiol, progesterona e ureia. Concentração aminoacídica dias 40, 70, 90	NE
5	Liu et al. (2012)	Landrace x Large white	Gestante	22-114	3 e 4	sem arg - controle (n=9); 1.00% de arg (n=9). Total=18.*	Expressão genica, NLNT; NLNV, peso leiteão totais e nascidos vivos, peso da leitegada nascida viva e total, natimortos. peso inicial da fêmea.	Dia 110 de gestação, glicose, amônia, ureia, albumina, proteína total, fósforo, Ca, Cu, Mg, Zn. Insulina, hormônio de crescimento, insulina, igf1, estradiol, estriol, progesterona	NE
6	Che et al. (2013)	Landrace x Large white	Gestante	30-90 30-114	3 e 4	Sem arg - controle; 1.00% de arg (30-90 dias) (n=20); 1.00% de arg (30-114 dias) (n=20). Total=60.	NLNT, nascidos vivos, natimortos, AA no plasma, (alanina, peso nascidos totais, peso nascidos vivos, peso da leitegada totais e vivos, cv peso nascidos totais, % de CIUR	NLNT, nascidos vivos, natimortos, AA no plasma, (alanina, ornitina, arg, prolina /ureia e proteína total, IGF1, Igg dias 30, 90, 110)	NE

Tabela 5- Principais dados e parâmetros avaliados nos estudos

Nº do artigo	Autor/ ano	Genética	Categoria animal	Período de suplementação (dias)	Ordem de parto	Níveis de suplementação (nº de animais por tratamento)	Parâmetros avaliados			
							Desempenho	Plasma	Leite	
7	Quesnel et al. (2014)	Landrace x Large white	Gestante	77-parto	1 a 10	Sem arg - controle (n=23); 24h, vivos as 24 h, cv nascidos totais e vivos, % de leitões com menos de 1 kg /desempenho na lactação: peso leitão dia 1 e dia 13 e peso ao desmame, taxa de crescimento dos leitões	NE	NE	NE	
8	Dallanor et al. (2016)	Landrace x Large white	Lactante	1-21	1 a 7	Sem arg -controle (n=32); 1.00% de arg (n=32). Total=64.	Peso da leitegada, peso médio leitão GPD, % de sobrevivência(dias 10 e 21)	NE	NE	Perfil de aminoácidos.
9	Guo et al. (2016)	Yorkshire x Landrace	Gestante	30-110	0	0.17% ala (n=53); 0.10% de arg (n=60). Total=113.	Total de nascidos , NLNV; natimortos e mumificados, peso da leitegada total, peso nascidos vivos, peso placenta, cv dos nascidos vivos	Nos dias (30,70,90) concentração de ureia, progesterona, estradiol, igf1/ concentração aminoacídica/ poliaminas		NE
10	Krogh et al. (2017)	Landrace x Danish Yorkshire	Gestante e lactante	30-115 gest	ND	51 g/dia de ala - controle (n=4); 25 g/dia de arg (n=4). Total=8	Consumo da fêmea, tamanho da leitegada, ganho de peso da leitegada, produção de leite,	Concentração de gases no sangue, hematócrito, glicose, lactato, NEFA, ureia, ácidos graxos de cadeia curta, aminoácidos.	Concentração de gases no sangue, hematócrito, lactose, gordura, proteína, matéria seca, aminoácidos.	Composição, lactose, gordura, proteína, matéria seca, aminoácidos

Tabela 5- Dados e parâmetros avaliados nos estudos

Nº do artigo	Autor/ ano	Genética animal	Categoria animal	Período de suplementação (dias)	Ordem de parto	Níveis de suplementação (nº de animais por tratamento)	Parâmetros avaliados		
							Desempenho	Plasma	Leite
11	Zhu et al. (2017)	Landrace × Large White	Lactante	3-21	2 a 3	sem arg - controle (n=10); 0.50% de arg (n=10); 1.00% de arg (n=11). Total=31.	Consumo da fêmea, perda de peso e ET da fêmea; produção de leite aos 14 e 21 dias; ganho de peso dos leitões	Concentração de prolactina, insulina e IGF-1; concentração de ácidos graxos não esterificados, óxido nítrico e nitrogênio da uréia.	Percentual de lactose, gordura e proteína; concentração de IGF-1 e de poliaminas (espermina, putrescina e espermidina).
12	Moreira et al. (2018)	Híbrido comercial	Lactante	1-21	2 a 6	Sem arg - controle (n=19); 0.50% de arg (n=19); 1.00% de arg (n=19); 1.50% de arg (n=19). Total=76	Consumo da fêmea lactante; peso da fêmea no 2º, 13º e 21º dia de lactação; perda de peso da porca do 2º ao 13º e do 2º ao 21º dia; profundidade de lombo e ET no 2º e 21º dia; produção de leite; IDC; relação de leitões/porca no 2º e 21º dia de lactação; peso dos leitões no 2º, 13º e 21º; ganho de peso diário dos leitões dos 2 aos 13 dias e dos 2 aos 21 dias de lactação.	NE	Concentração de proteína e de gordura no leite no 2º, 13º e 21º dia de lactação; produção diária de proteína e de gordura.
13	Holanda et al. (2018)	ND	Lactante	1-21	1 a 3	sem arg - controle (n=5); 1.00% de arg (n=6). Total=11	Consumo de ração e de arginina digestível da fêmea; peso da fêmea no pré-parto, no pós-parto e no abate; peso do leitão no 1º dia e após a uniformização; tamanho da leitegada após a uniformização; ganho de peso diário e peso ao desmame dos leitões; ganho de peso e tamanho da leitegada ao desmame.	Concentração de insulina, IGF-1 e de uréia no plasma da porca aos 21 dias de lactação.	NE

Tabela 5- Dados e parâmetros avaliados nos estudos

Nº do artigo	Autor/ ano	Genética	Categoria animal	Período de suplementação (dias)	Ordem de parto de animais por tratamento	Parâmetros avaliados		
						Desempenho	Plasma	Leite
14	Nuntapa itoon et al. (2018)	Landrace x Yorkshire	Gestante	85-115	1 a 9	<p>Período de gestação; ET antes e depois do parto; tempo de parto; NLNT e NLNV; tamanho da leitegada; número de leitões desmamados por leitegada; produção de colostro; produção de leite entre os dias 0 e 7 e 7 e 21 de lactação; peso ao nascimento e ganho de peso diário dos leitões aos 7 e 21 dias de lactação; saturação de oxigênio no sangue, taxa de batimento cardíaco e consumo de colostro; peso ao nascimento e CV da leitegada; proporção de leitões nascidos vivos, de natimortos e de mumificados por leitegada; mortalidade dos leitões.</p> <p>sem arg - controle (n=66), 0.50% de arg (n=42); 1.00% de arg (n=41); 1.70% de L-alanina (n=17). Total=166.</p>	NE	Concentração de imunoglobulinas G no colostro
15	Hines et al. (2019)	PIC 1050, Hendersonvill e, TN	Gestante	15-45 15-115 85-115	0	<p>Peso ao nascimento e ao desmame; ganho de peso até o desmame; características de carcaça; mortalidade pré-desmame e às 24 horas.</p> <p>Sem arg - controle (n=143); 1.00% de arg (15-45 dias) (n=138); 1.00% de arg (15-115 dias) (n=139); 1.00% de arg (85-115 dias) (n=128). Total=548.</p>	NE	NE

Tabela 5- Dados e parâmetros avaliados nos estudos

Nº do artigo	Autor /ano	Genética	Categoria animal	Período de suplementação (dias)	Ordem de parto	Níveis de suplementação (nº de animais por tratamento)	Parâmetros avaliados		
							Desempenho	Plasma	Leite
16	Gao et al. (2020)	Yorkshire × Landrace	Lactante	1-21	3 a 6	sem arg - controle (n=36); 0.10% de arg (n=34); 0.20% de arg (n=35); 0.30% de arg (n=36); 0.40% de arg (n=33). Total=174.	ET da porca ao parto e ao desmame e perda de leite na lactação; consumo da fêmea; número de leitões desmamados; peso da leitegada no início da lactação e ao desmame e ganho de peso da leitegada; peso dos leitões no início da lactação e ao desmame e ganho de peso dos leitões durante a lactação; ganho de peso diário dos leitões.	Perfil de aminoácidos e concentração de LH, FSH, prolactina, insulina e de nitrogênio da uréia no plasma de porcas aos 14 dias de lactação.	Percentual de gordura, proteína, lactose, sólidos totais e sólidos gordurosos de lactação.
17	Hong et al. (2020)	Yorkshire x Landrace	Gestante e lactante	70-110 gest	4,9	1.63% de ala - controle (n=20); 0.28% de arg e 1.01% de ala (n=20); 0.79% de arg (n=20). Total=60	Peso corporal e ET da porca aos 70 e 110 dias gest; ganho de peso e ganho de et da fêmea de 70 a 110 dias ; peso e ET 24 horas pós-parto e aos 21 dias de lactação; perda de peso corporal e de ET (0-21 dias de lactação); consumo na lactação; NLNT; NLNV, natimortos e mumificados; peso total da leitegada, peso da leitegada viva e peso do leitão ao nascimento; tempo de parto; frequência de intervenções no parto; peso da placenta e eficiência placentária; número de leitões após a uniformização e aos 21 dias de lactação; peso da leitegada após a uniformização e aos 21 dias de lactação; peso dos leitões após a uniformização e aos 21 dias de lactação; ganho de peso da leitegada e dos leitões.	Perfil de aminoácidos; concentração de uréia, creatinina, proteína total e nitrogênio da uréia dias 70,90,110.	Percentual de caseína, gordura, proteína, lactose, sólidos totais e sólidos não gordurosos.

Tabela 5- Dados e parâmetros avaliados nos estudos

Nº do artigo	Autor/ ano	Genética	Categoria animal	Período de suplementação (dias)	Ordem de parto	Níveis de suplementação (nº de animais por tratamento)	Parâmetros avaliados		
							Desempenho	Plasma	Leite
18	Luise et al. (2020)	Landrace e Large White	Gestante	1-115	1 a 9	sem arg - controle (n=102); 0.25% de arg (n=103). Total=205.	NLNT; NLNV, natimortos, mumificados e mortalidade; número de leitões desmamados; relações: natimortos/total de nascidos; mumificados/ mumificados mais total de nascidos; leitões mortos de 0 a 3 dias de lactação/total de leitões após uniformização; leitões mortos de 0 a 27 dias de lactação/total de leitões após uniformização; peso do leitão ao nascimento e cv, ao desmame e após a uniformização; peso da leitegada ao nascimento e ao desmame; ganho de peso diário da leitegada; peso da placenta; período de gestação.	NE	NE
19	Moreira et al. (2020)	Híbrido comercial (DB 90)	Gestante	85-115	2 a 7	sem arg - controle (n=10); 1.00% de arg (n=10).	Peso corporal da fêmea, ET e profundidade de lombo da porca aos 85 e aos 105 dias de gestação; ganho de peso da porca dos 85 aos 105 dias de gestação; NLNT; NLNV; natimortos e mumificados; peso total da placenta; peso ao nascimento da leitegada; peso ao nascimento dos leitões nascidos vivos; intervalo de nascimento até a primeira mamada; número de leitões 24 horas pós-parto; peso da leitegada e do leite 24 horas pós-parto; produção de colostro por porca; consumo de colostro por leitão; estratificação do peso.	NE	NE

Tabela 5- Dados e parâmetros avaliados nos estudos

Nº do artigo	Autor/ Genética ano	Categoria a animal	Período de suplementação (dias)	Ordem de parto	Níveis de suplementação (nº de animais por tratamento)	Parâmetros avaliados		
						Desempenho	Plasma	Leite
21	Krogh et al., 2020	Gestante e lactante	108-115 gest 0-21 lact	5	1% de arg (10) controle 0,34 g/kg de peso(10) total=20	Peso da porca médio (108-10-21) , consumo da fêmea, espessura de toucinho da porca (1-21), ganho de peso do leitão na maternidade, produção de leite da porca, peso do leitão ao nascimento, duração da gestação, NLNV, natimortos, numero de leitões ao desmame,.	Prolactina	Composição do leite, gordura, proteína, lactose e uréia
20	Krogh et al. (2016)	Yorkshire x Danish e lactante Landrace	30-115 e 0-28 lact	2 a 6	25 g/dia arg (11) Sem arg - controle (10) Total=21	Peso do leitão ao nascimento	NE	Composição do colostro e leite, lactose, gordura, proteína, energia

Legenda: Siglas: ET: Espessura de toucinho; IDC Intervalo desmame cio; NLNT: Número de leitões nascidos totais; NLNV: Número de leitões nascidos vivos

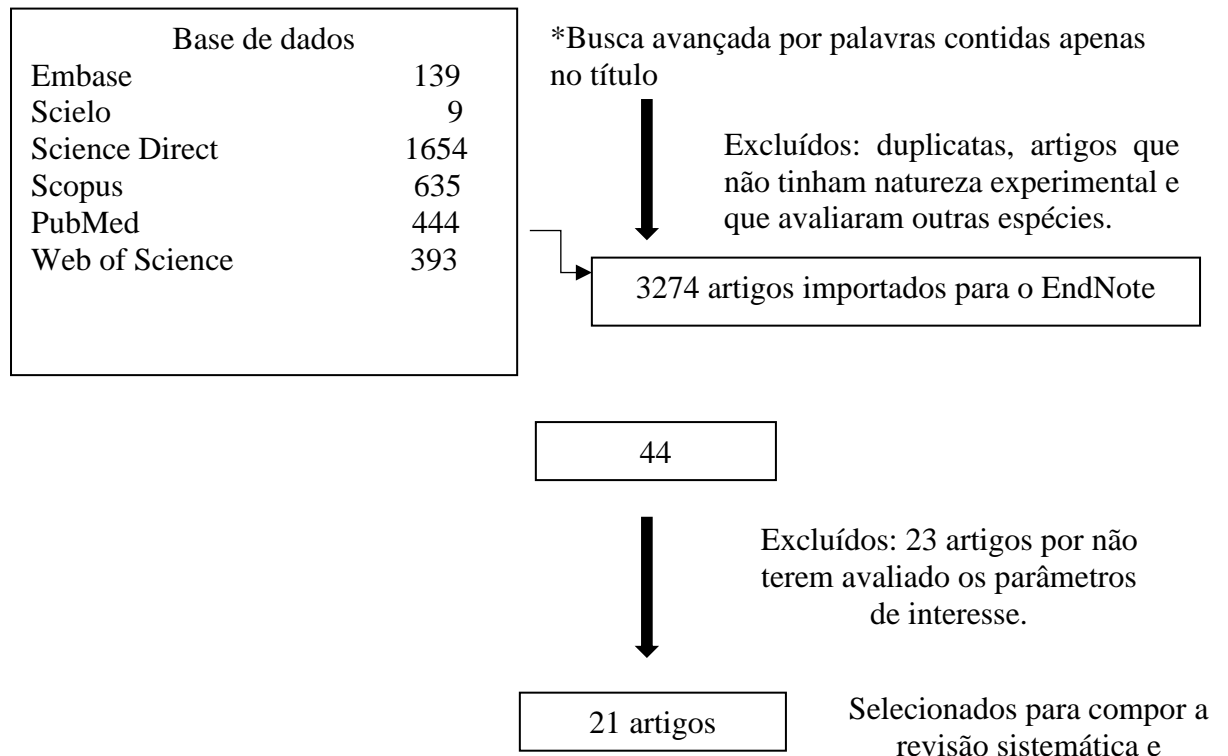


Figura 1. Fluxograma da pesquisa e seleção dos artigos com base na seguinte combinação de palavras: 1: sow and arginine and lactation, 2: sow and arginine and lactating, 3: sow and arginine and gestation, 4: sow and arginine and gestating, 5: sow and arginine and pregnancy, 6: sow and arginine and reproduction, 7: piglet and arginine 8: sow and arginine and mammary gland. Nenhum outro artigo foi adicionado durante o desenvolvimento da presente revisão.

ARTIGO 2**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM L-ARGININA DURANTE A LACTAÇÃO
SOBRE A FUNCIONALIDADE DA GLÂNDULA MAMÁRIA E DESEMPENHO DE
FÊMEAS SUÍNAS DE DESCARTE**

Artigo elaborado segundo as normas da revista *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* (Versão preliminar)

Efeito da suplementação com l-arginina durante a lactação sobre a funcionalidade da glândula mamária e desempenho de fêmeas suínas de descarte

Arginine and mammary gland

Melissa Fabíola dos Santos A. Mendes*[;] Márvio Lobão Teixeira de Abreu*[;] Thais Oliveira da Silva*[;] Fábio Loures Cruz*[;] Tathiane Ramalho Santos Gionbelli*

*** Departamento de Zootecnia, Universidade Federal de Lavras, Lavras, Brasil;**

RESUMO

O objetivo do estudo foi avaliar os parâmetros que potencialmente são modulados pela suplementação dietética de arginina em porcas lactantes selecionadas para saírem do sistema após a lactação. Foram utilizadas 24 matrizes suínas selecionadas como pré-descarte, de mesma linhagem genética em uma granja comercial. O delineamento utilizado foi inteiramente casualizado, com uma dieta controle (CON) e uma dieta suplementada com 1,0% de L-arginina (ARG), o aminoácido foi suplementado de forma *on top*, por um período experimental de 23 dias. Ao desmame, as porcas foram abatidas e amostras do tecido mamário foram coletadas. Os dados foram analisados considerando cada porca como uma unidade experimental. As diferenças foram consideradas em $P < 0,05$. Foram avaliados parâmetros de desempenho da fêmea suína e dos leitões, composição aminoacídica do leite, níveis de progesterona e prolactina sanguíneos das fêmeas, status redox e histologia no tecido da glândula mamária, expressão gênica de genes relacionados a vascularização, transportadores de ácidos graxos e fatores pró inflamatórios. As fêmeas alimentadas com L-arginina apresentaram menor consumo de ração e maior perda de peso durante o período de lactação. Leitões que amamentaram nas glândulas inguinais apresentaram menor desempenho ao desmame independente da dieta adotada. Não houve efeito da suplementação nos níveis sanguíneos de progesterona e prolactina no período de lactação. O perfil aminoacídico do leite não foi influenciado pela suplementação de L-arginina. O gene COX-1 apresentou menor expressão de (mRNA) nas posições torácica e abdominal do tratamento com L-arginina, e o SLC27A4 foi menos expresso na posição abdominal. A suplementação com L-arginina não afetou a proporção de tecido parenquimatoso, adipócitos ou vasos sanguíneos do tecido mamário. A capacidade antioxidante do tecido foi melhorada com a suplementação de L-arginina. A suplementação de 1,0% de ARG em fêmeas lactantes, pode modular a expressão de genes importantes no tecido da glândula mamária e o

desempenho dos leitões e as características do leite não são influenciados com a suplementação de L-arginina na dieta de fêmeas lactantes.

Palavras chave: Aminoácido, expressão gênica, lactação, suinocultura

1. INTRODUÇÃO

A glândula mamária desempenha um papel chave nos resultados de desempenho da fêmea suína lactante e dos leitões, de forma que minimizar os impactos do elevado metabolismo do tecido da glândula mamária tem sido foco de vários estudos. A glândula se desenvolve para realizar a lactação e suportar o crescimento dos leitões, a elevada carga metabólica do tecido resulta em maior produção de espécies reativas de oxigênio principalmente de origem mitocondrial (Berchieri-Ronchi et al., 2011) entre outros desafios relacionados a diferença anatômica e fisiológica nas glândulas das diferentes posições.

A L-arginina desempenha múltiplos papéis no metabolismo animal, servindo como substrato para a síntese de proteínas e como precursor para a síntese de importantes moléculas biológicas (Wu et al. 2004). Quando suplementada, a L-arginina tem grande potencial para aumentar a produção de óxido nítrico (ON) e poliaminas (MATEO et al., 2008), que por sua vez, estimulam a proliferação celular, regulando a lactogênese (OKA e PERRY 1974). As poliaminas também são importantes para a regulação da expressão gênica, tradução de sinais, e síntese de proteínas e DNA (IGARASHI; KASHIWAGI, 2000). O ON e as poliaminas estimulam o desenvolvimento, a remodelação celular, a angiogênese e a vasodilatação (WU et al. 2009). Quanto mais sangue chegar até a glândula mamária, mais nutrientes serão disponibilizados para o tecido e para a manutenção celular. Por aumentar o fluxo sanguíneo na glândula mamária, a L-arginina pode disponibilizar mais nutrientes para a síntese do leite (KIM e WU, 2009). Fator de extrema importância para a suinocultura atual, onde as fêmeas produzem muitos leitões e precisam aumentar a produção de leite

A captação de L-arginina pelas glândulas mamárias é maior do que sua concentração no leite devido a elevada demanda desse aminoácido para o metabolismo do tecido. A arginina e seus produtos metabólicos desempenham inúmeras funções no organismo, como síntese proteica, proliferação celular, secreção hormonal, regulação da apoptose, resposta imune, reparo tecidual e fluxo sanguíneo, sendo também considerada um aminoácido condicionalmente essencial na fase de lactação (Wu, 2013; Tan et al., 2010). Todas essas funcionalidades relacionadas aos parâmetros avaliados neste estudo incluindo o desempenho dos leitões.

Os resultados disponíveis sobre a suplementação de arginina para porcas em lactação são contraditórios. Estudos anteriores mostraram que a suplementação dietética de L-Arginina em fêmeas suínas, durante a gestação até a lactação ou durante a gestação leva a um aumento no ganho de peso da leitegada (Mateo et al. 2008; Hong et al., 2020). Outros estudos não observaram melhorias suplementando em ambos os períodos (gestação e lactação) (Luise et al., 2020). Dessa forma determinar os efeitos benéficos da suplementação decorrentes da suplementação apenas na fase de lactação, sobre o desempenho e sobre o tecido da glândula mamária é de grande interesse, uma vez que suplementar por menor período também seria economicamente interessante.

Considerando as ações da L-arginina no metabolismo, e alguns pontos que ainda não estão esclarecidos, hipotetizamos que a suplementação dietética de arginina melhora o desempenho da leitegada ao desmame, modula a composição aminoacídica do leite, reduz o estresse oxidativo no tecido da glândula mamária de porcas em lactação e modula positivamente a expressão de alguns genes importantes para o metabolismo do tecido da glândula mamária. Portanto, o presente trabalho teve como objetivo investigar os mecanismos modulados pela suplementação dietética de 1,0% L-arginina em porcas em lactação

2. MATERIAL E MÉTODOS

O projeto foi aprovado pelo o Comitê de Ética no Uso de Animais – CEUA, da Universidade Federal de Lavras identificado pelo protocolo 048 /2019.

2.1 Animais, local e período pré-experimental

O estudo foi conduzido em uma granja comercial, a Fazenda São Paulo, localizada no município de Oliveira, em Minas Gerais, Brasil. Foram utilizadas 24 matrizes suínas multíparas de ordem de parto de quatro a sete, de linhagem comercial híbrida, em fase de lactação e selecionadas para saírem do sistema, ditas fêmeas de descarte. As matrizes suínas foram inseminadas com um mesmo lote de doses inseminantes e distribuídas em dois tratamentos, considerando peso e ordem de parição semelhantes entre os tratamentos. As matrizes foram transferidas e alojadas em salas de maternidade aos 109 dias de gestação. As salas de maternidade eram providas de gaiolas parideiras, contendo escamoteador e lâmpada para manutenção do aquecimento dos leitões, todas as baias continham comedouro semiautomático e bebedouro tipo concha. As matrizes ficaram alojadas na maternidade dos 109 dias de gestação, até o desmame dos leitões, no 23º dia de lactação. No ambiente interno dos galpões de maternidade haviam termo-higrômetros instalados à meia altura dos animais e através desses

equipamentos foram feitas mensurações, para o acompanhamento da temperatura e umidade relativa do ar nas instalações.

2.2 Alojamento de animais, desenho experimental e dietas

No parto, considerado dia zero (D0), as porcas foram distribuídas em um delineamento inteiramente casualizado em dois tratamentos, com 12 unidades experimentais cada um, sendo considerado uma fêmea e sua leitegada uma unidade experimental. Para distribuição foram considerados os seguintes fatores ordem de parto, número de leitões nascidos e genética. Posteriormente, dentro de 48 horas após o parto, as ninhadas foram uniformizadas para a obtenção de no mínimo 13 leitões por fêmea.

O experimento continha duas dietas, uma com a suplementação de L-arginina e outra sem a suplementação, no tratamento com L-arginina 1% do aminoácido foi fornecido *on-top* no momento do arraçoamento. As dietas utilizadas foram as fornecidas pela fazenda comercial, amostras da dieta foram enviadas ao CBO Análises Laboratoriais (Campinas, Brasil) para determinar a concentração de proteína bruta pelo método de Dumas (MAPA, 1998) e a concentração de aminoácidos por HPLC (White et al., 1986; Hagen et al., 1989), exceto o triptofano, no qual foi realizada análise enzimática (Lucas e Sotelo, 1980) (Tabela 1)

2.3 Procedimento experimental

As fêmeas foram pesadas com 109 dias de gestação e ao desmame (dia 23) para avaliação da condição corporal.

As rações foram fornecidas na quantidade fixa de 7,5 kg/dia durante o período de 22 dias de lactação em ambos os tratamentos. Dessa forma, as fêmeas receberam 75 gramas de L-arginina por dia, dividida nos três arraçoamentos, de acordo com o manejo da granja (07:00, 13:00 e 16:00 h). As sobras de ração foram retiradas dos comedouros e pesadas na manhã de cada dia. Os leitões não receberam ração (*creep feeding*) durante a fase de lactação. Fêmeas em lactação e leitões tiveram livre acesso à água durante todo o período experimental. Cerca de 12 horas após o parto, foi garantida a ingestão do colostro aos leitões e posteriormente esses animais foram equalizados com o intuito de se obter ao menos 13 leitões por fêmea até 48h após o nascimento.

2.4 Desempenho das fêmeas e dos leitões

Todos os leitões foram pesados ao terceiro dia após o parto foram uniformizados entre as porcas do mesmo tratamento, mantendo cerca de 13 leitões por matriz. As variáveis

analisadas para verificação do desempenho das matrizes suínas foram: Mudança de peso no período de lactação, peso da leitegada ao nascimento, peso da leitegada ao desmame e consumo de ração da fêmea. Os leitões foram pesados individualmente no 3º, 14º e 23º dia de idade e logo após, no 24º dia foram destinados ao setor de creche.

Os leitões receberam brincos no dia 3 do experimento para identificação individual. Para facilitar a identificação da posição de mamada dos leitões esses foram marcados com 3 cores de acordo com a posição ocupada no complexo mamário. As marcações eram reforçadas e conferidas diariamente e frequentemente. Para conferência da posição de mamada os leitões que permaneceram por frequência superior a 70% na mesma posição foram considerados para a avaliação de posição de mamada e desempenho.

2.5 Análises sanguíneas e composição do leite das fêmeas suínas

No terceiro e no décimo quarto dia pós-parto, pela manhã, foi realizada a colheita de sangue das porcas com o auxílio de cachimbo, por meio de agulha hipodérmica (Injex[®] 40x1,6) a partir da veia cava anterior. Foram colhidos dois tubos de sangue de cada fêmea suína: um tubo siliconizado sem anticoagulante e um tubo com EDTA.

Após a colheita, os tubos contendo anticoagulante foram imediatamente homogeneizados e acondicionados em isopor com gelo. Dentro de um intervalo máximo de 20 minutos, foram centrifugados (centrífuga Eppendorf[®] 5702 R), sob rotação de 1800 g durante 12 minutos, para obtenção do plasma sanguíneo. O plasma e o soro foram pipetados e armazenados em um freezer -20 °C para posterior análises. Amostras de soro foram utilizadas para quantificar os níveis de progesterona e prolactina.

Nos mesmos dias realizou-se a coleta de amostras de leite, realizou-se previamente higienização dos tetos das fêmeas com água corrente e secagem com papel toalha. Os leitões foram fechados nos escamoteadores, de forma que não tivessem contato com a mãe durante 30 minutos que antecederam a colheita. Para a colheita do leite, realizou-se a aplicação de 1,5ml de ocitocina por via intravenosa em um dos ramos (lateral, intermédio ou medial) da veia auricular caudal da matriz. Foi realizada a colheita de aproximadamente 40 ml de leite em tubo Falcon de cada posição de glândula por fêmea e posteriormente as amostras foram armazenadas em freezer -20°C e posteriormente liofilizadas.

As concentrações de AA total em amostras de leite liofilizado foram analisadas usando um analisador Biochrom 30+ AA (Analisador Biochrom 30+ AA; Biochrom, Cambridge, Reino Unido) por cromatografia de troca iônica após hidrólise em HCl 6 M por 23 h . O enxofre

contido nos AAs foi liberado separadamente por oxidação em uma solução de peróxido de hidrogênio e ácido perfórmico por 16 h antes da hidrólise.

2.6 Dados, coleta de amostra de tecido para expressão gênica e avaliação histológica

No dia seguinte ao desmame pela manhã realizou-se o abate de 14 fêmeas. Após a realização da insensibilização e sangria, todo o complexo mamário foi retirado a fim de facilitar a coleta das amostras do tecido. Amostras de tecido da glândula mamária foram obtidas dos três pares de glândulas cranianas, com base em sua maior uniformidade de tamanho e produção de leite entre todas as glândulas (Kim et al., 2000).

Fragmentos foram coletados da porção mais central das glândulas mamárias 4,0 cm caudal aos mamilos do teto. Para a expressão gênica, amostras de 0,25 cm³ foram dispostas em tubos criogênicos estéreis imediatamente colocados em nitrogênio líquido e posteriormente armazenados a -80 ° C, da mesma forma amostras para a avaliação das enzimas relacionadas ao status redox.

Para a análise histológica, amostras de 1,0 cm³ foram obtidas da mesma região glandular e fixadas em solução tamponada de formalina a 10%. Fragmentos de tecido foram transferidos para uma solução de etanol 70% para armazenamento em temperatura ambiente 24 horas após a amostragem.

Amostras do primeiro e terceiro par das glândulas direitas foram selecionadas para análise histológica, com base na representatividade das amostras utilizadas para expressão gênica juntamente com a homogeneidade dos pesos das glândulas (dados não mostrados) e conformação visual entre todos os animais. Amostras de tecido posteriormente foram incluídas em parafina e seccionadas na espessura de 5,0 µm usando um micrótomo (RM 2255; Leica Biosystems, Nussloch, Alemanha). As lâminas foram coradas com solução de hematoxilina-eosina e analisadas qualitativamente em microscópio de luz (BX53; Olympus, Tóquio, Japão).

Um total de 12 imagens digitais de cada unidade glandular (n = 3) de todos os animais foram obtidas aleatoriamente no software Cell Sens Dimensions 1.6 (Olympus, Tóquio, Japão) usando microscópio de luz equipado com câmera digital CMOS 1.3 MP Bio-CAM (Takachiho, Japão) e analisados com o software ImageJ (versão 1.50i; National Institutes of Health, Bethesda, MD, EUA). Para análises de capilares foi utilizado uma ampliação de 40X e para a avaliação de alvéolos, tecido parenquimatoso, tecido conjuntivo, adipócito e vaso sanguíneo utilizou-se uma ampliação de 10X. Posteriormente à captura das imagens, foi realizada a mensuração das variáveis, pelo software ImageJ (v.1.50i, National Institutes of Saúde, Bethesda, EUA). A quantificação de adipócitos, vasos sanguíneos, tecido parenquimatoso e

adiposo foi feita por meio da avaliação histológica dos parâmetros analisados. Foi realizada a contagem de dezoito campos histológicos (120.000 μm^2 cada campo) por animal, sendo 6 campos por glândula. O número proporcional de tecido parenquimatoso, tecido conjuntivo, adipócito e vaso sanguíneo foram avaliados por contagem de pontos, sendo contabilizados 10.584 pontos por animal, e 3.528 pontos por glândula mamária. Cada imagem histológica apresenta 588 pontos em uma área conhecida de 120.000 μm^2 . A porcentagem de pontos em cada componente foi calculada pela fórmula: proporção volumétrica (%) = [número de pontos em cada componente / (3.528)] x 100.

2.7 Análise de expressão gênica do tecido da glândula mamária

Todas as amostras de tecido obtidas foram imediatamente armazenadas em criotubos estéreis, congeladas em nitrogênio líquido e armazenadas a -80°C até a análise. O RNA total foi extraído de 50 mg de amostra de tecido da glândula mamária usando QIAzol (QIAGEN, Valencia, CA). O RNA isolado foi tratado com DNA-free DNase (Ambion, Austin, TX) de acordo com as instruções do fabricante. O RNA total foi submetido a eletroforese em gel de agarose a 1,0% (m/v) corado com gel de ácido nucleico GelRed (Biotium, Hayward, CA).

Suas bandas de RNA 28S e 18S foram analisadas usando um UVItec FireReader XS D-77Ls-20M (UVItec, Cambrige, UK), e sua densidade óptica foi quantificada pelo Image StudioTM Lite (LI-COR Biosciences) para verificar uma possível degradação.

Um cDNA foi produzido a partir do molde de RNA para análises de expressão gênica, usando o kit de alta capacidade de cDNA Reverse tTranscription (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA). A PCR quantitativa de transcrição reversa (RT-qPCR) foi realizada em um sistema Eppendorf Realplex (Eppendorf, Hamburgo, Alemanha) usando o sistema de detecção SYBR Green (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA) definido como segue: 50°C por 2 min, 95°C por 10 min, 40 ciclos de 95°C por 15 s, 60°C por 1 min e 95°C por 15 s. Para cada reação, 1,0 μl de cDNA (10 ng/ μl), 0,3 μl de cada primer (1,5 μM ; direto e reverso) e 5,0 μl SYBR Green Master Mix foram combinados em um volume final de 10,0 μl /amostra em um 96 poços Placa óptica MicroAmp (Applied Biosystems). Os resultados da RT-qPCR foram normalizados pelo método do ciclo de limiar (CT) para a expressão dos genes de referência β -actina e Candidato de suscetibilidade ao câncer 3 (CASC3).

Os níveis de expressão relativa foram calculados de acordo com o método descrito por Pfaffl (2001), com base nos valores de Ct que são corrigidos pela eficiência de amplificação para cada par de primers. Para o desenho dos primers, foram utilizadas as sequências publicadas

em um banco de dados da plataforma Biotechnology Information (GenBank) e os genes alvo foram analisados e seus respectivos conjuntos de primers são apresentados na Tabela 2.

2.8 Análise de parâmetros de status redox

A capacidade antioxidante total (TAC) e as atividades enzimáticas foram avaliadas sobre a parte sobrenadante de homogeneizados de tecido a 0,5% usando kits comerciais. Para quantificar a capacidade antioxidante total do tecido foi usado o kit ‘Antioxidant Assay Kit (Cayman Cematic)’, a proteína carbonil foi utilizado o Kit ‘Protein Carbonyl Colormetric Assay Kit’, a glutationa peroxidase foi determinada pelo kit “Glutathione Peroxidase Assay Kit” e TBARS por meio do kit “TBARS Assay kit” todos da marca Cayman Cematic.

2.9 Análise estatística

Todas as variáveis foram submetidas à análise de variância. Para analisar a normalidade dos dados foi realizado o teste de Shapiro-Wilk e, quando estes não apresentaram essa distribuição, foi realizada a transformação usando PROCRAK (SAS INSTITUTE INC, 2009). Foi adotado o teste de Tukey para comparação das médias. Os dados foram analisados no SAS 9.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA) considerando cada fêmea como uma unidade experimental para variáveis que não eram influenciadas pela posição de glândula. Os leitões foram considerados unidade experimental para avaliação de parâmetros que o efeito da posição da glândula foi considerado. As diferenças foram consideradas em $P < 0,05$. Para os dados de expressão gênica a normalidade ($P > 0,05$) foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk e dados que não seguiram uma distribuição normal foram normalizados.

3 RESULTADOS

3.1 Desempenho das fêmeas e leitões

As médias das temperaturas mínimas e máximas registradas diariamente na maternidade foram de $15,10 \pm 1,87^{\circ}\text{C}$ e $28,13 \pm 2,50^{\circ}\text{C}$, respectivamente, e as médias das umidades relativas mínima e máxima diárias foram de $47,90 \pm 4,50\%$ e $73,70 \pm 5,70\%$, respectivamente.

O consumo de ração diferiu entre os tratamentos, as fêmeas alimentadas com dieta suplementada L-arginina apresentaram menor consumo de ração ($P=0,002$). Houve efeito dos tratamentos sobre parâmetros de condição corporal das fêmeas. A fêmeas suplementadas apresentaram maior perda de peso durante a fase de lactação ($P=0,003$). (Tabela 3).

A média de peso dos leitões inicial (terceiro dia) diferiu entre os tratamentos e foi maior ($P=0,026$) para as fêmeas que estavam selecionadas para serem suplementas, essa diferença não

foi observada nas pesagens dos 11 e 20 dias. O desvio padrão e o CV do peso inicial dos leitões foi maior no tratamento controle e permaneceu maior ao desmame ($P=0,001$).

Em relação ao desempenho dos leitões de acordo com a posição de mamada os dados para peso aos 11 dias e aos 21 dias apresentaram comportamento semelhante de forma que os leitões que ocuparam a posição inguinal apresentaram tiveram menor peso ($P<0,05$) quando comparados aos que ocuparam as demais posições.

A análise estatística dos dados de desempenho das fêmeas e leitões não revelou interação entre dieta e posição de mamada ($P>0,05$) para todas as variáveis.

Houve efeito isolado da dieta para o peso ao desmame ($P<0,05$) que foi maior no tratamento controle. Foi observada diferença entre os tratamentos nos dados de medidas de dispersão relacionadas ao coeficiente de variação do peso inicial ($P<0,01$) e ao desmame ($P<0,01$) e ao desvio padrão do peso ao desmame ($P<0,01$) foram maiores no tratamento controle.

Com relação à posição de mamada, houve efeito significativo ($P<0,01$) para o peso dos leitões aos 11 e 21 dias e ganho de peso diário aos 11 e 21 dias, sendo que os leitões que amamentaram nos tetos da posição torácica apresentaram as maiores médias, seguido dos da posição abdominal, exceto para a variável relacionada ao peso aos 11 dias, em que não houve diferença significativa no peso dos leitões que amamentaram nas posições torácica e abdominal (Tabela 3).

3.2 Análises sanguíneas e perfil aminoacídico do leite das fêmeas suínas

Não foram observadas diferenças ($P>0,05$) nos níveis sanguíneos de prolactina e progesterona medidos aos 4 e 14 dias de lactação (Tabela 4)

Com relação ao perfil de aminoácidos do leite, não houve interação entre dieta e posição de coleta de leite ($P>0,05$) e efeitos isolados de dieta ($P>0,05$) e posição de coleta ($P>0,05$) para todas as variáveis (Tabela 7). Não foram observadas diferenças entre os tratamentos para os parâmetros avaliados.

3.3 Capacidade antioxidante e as concentrações de enzimas antioxidantes do tecido da glândula mamária

Os dados de status redox do tecido da glândula mamária estão representados na Tabela 8, não houve interação entre dieta e posição para nenhuma das variáveis. Houve apenas efeito isolado de posição anatômica da glândula mamária para a concentração de proteína carbonil.

As amostras de tecido das glândulas localizadas na região abdominal apresentaram maior média em relação a das torácicas e média semelhante em relação ao tecido das glândulas inguinais.

3.4 Expressão gênica do tecido mamário e histologia

Os dados de expressão gênica do tecido estão apresentados na tabela 4, houve interação entre dieta e posição de colheita do tecido ($P < 0,05$) para os genes COX 1 e SLC27A4. Houve efeito da posição ($P < 0,01$) para o gene PRLR, em que a posição inguinal apresentou maior média em relação as posições torácica e abdominal, que apresentaram médias semelhantes entre si (Tabela 4).

Para COX 1, a amostra de tecido das fêmeas que receberam a dieta com L-arginina na posição inguinal apresentou maior valor em relação as posições torácica e abdominal, não diferindo, no entanto, dos valores das fêmeas que receberam a dieta controle (Tabela 5 e Gráfico 1 e 2). Na tabela 6 podemos observar que quando avaliamos os tecidos de fêmeas suplementadas, apenas o tecido da glândula inguinal se iguala com o resultado observado em todas as posições do tratamento controle. Com relação ao gene SLC27A4, as amostras coletadas nas posições torácica e inguinal apresentaram maiores médias quando comparado a posição abdominal, independente do tratamento dietético (Tabela 5).

Nas análises histológicas não houve interação entre os fatores. Foi observado um aumento na % por área definida ($p = 0,027$) de tecido conjuntivo nas glândulas mamárias abdominais em relação as torácicas e inguinais. Os demais fatores avaliados não diferiram entre os tratamentos (Tabela 9).

A porcentagem de outros componentes histológicos da glândula mamária, como tecido parenquimatoso ($p = 0,601$), adipócitos ($p = 0,253$) e vaso sanguíneo ($p = 0,916$) não diferiram, assim como não alterou a proporção por mm^2 do tecido parenquimatoso ($p = 0,608$), adipócitos ($p = 0,098$) e vaso sanguíneo ($p = 0,919$) entre as fêmeas alimentadas com arginina e controle.

Para parâmetros referentes a posição da glândula mamária não houveram diferenças na proporção de tecido parenquimatoso por mm^2 ($p = 0,226$), e na % por área definida ($p = 0,224$); em relação a proporção de adipócito por mm^2 ($p = 0,985$), e na % por área definida ($p = 0,612$); e na proporção de vasos sanguíneos por mm^2 e na % por área definida ($p = 0,165$).

4. DISCUSSÃO

O desenvolvimento da glândula mamária, para suportar a produção de leite durante a lactação, se inicia durante a gestação, no entanto após o parto observa-se aumento da

proliferação celular, do metabolismo do tecido e da exigência de energia e aminoácidos. A arginina tem um papel particularmente importante durante a lactação já relatado anteriormente na literatura.

A temperatura observada durante o período experimental indica que, potencialmente, as fêmeas foram submetidas a estresse por calor considerando uma faixa termoneutra de 16 °C a 22 °C (Black et al., 1993) no entanto o consumo observado no estudo para ambos os tratamentos está dentro do esperado para fêmeas lactantes.

Foi observado redução no consumo de ração durante a lactação, quando as fêmeas foram suplementadas com L-arginina. Resultados semelhantes foram encontrados por Laspiur e Trottier (2001), que justificaram a redução no consumo pelas fêmeas suínas ao fato de que a L-arginina, quando administrada em concentrações dietéticas acima das necessidades para o crescimento e lactação, promove melhoria na eficiência de utilização de nutrientes. Isso pode ser devido ao fato de que a arginina atua como secretagogo de alguns hormônios, tais como o hormônio do crescimento (GH), a prolactina e a insulina. Com o aumento das concentrações plasmáticas desses hormônios há maior captação e utilização de nutrientes para os processos metabólicos de crescimento e lactação. Dessa forma, com o aumento da eficiência de utilização de nutrientes, a fêmea necessita de menor ingestão de ração para atender às suas exigências nutricionais, o que justifica o menor consumo de ração em animais suplementados com L-arginina e ausência de diferença no desempenho da leitegada. Entretanto, outros estudos não observaram efeito da suplementação com L-arginina sobre o consumo de ração de matrizes em fase de lactação (ZHU et al., 2017).

A suplementação com L-arginina promoveu maior perda de peso em matrizes suínas durante a lactação e, conseqüentemente, essas apresentaram menor peso corporal ao desmame. A maior perda de peso em fêmeas suplementadas com L-arginina pode estar relacionada a um possível aumento na produção de leite, uma vez que esse aminoácido exerce influência no sistema endócrino de suínos, principalmente na secreção de hormônio do crescimento (GH), e prolactina (Mateo et al., 2007; Wu et al., 2009; Zhu et al., 2017). Com o aumento da secreção de GH no plasma pode ocorrer o estímulo para a liberação de IGF-I por meio do eixo GH-IGF-I, aumentando também a sua concentração no plasma. Dessa forma, o IGF-I contribui para a diferenciação mamária e lactogênese (Lee et al. 1993) e assim como a prolactina (Gao et al., 2020), o IGF-I apresenta efeito galactopoiético em suínos (Zhu et al., 2017).

A suplementação com L-arginina em fêmeas em lactação pode aumentar a produção de leite, de forma que pode ocorrer uma maior mobilização de tecidos corporais, tais como o adiposo e muscular, para suportar a síntese de leite. No presente estudo não foi mensurada a

produção de leite, no entanto a perda de peso em ambos os tratamentos pode ser considerada normais uma vez que são inferiores a 8% do peso corporal da fêmea, de forma que não comprometem o desempenho no ciclo seguinte. As fêmeas suplementadas foram mais eficientes uma vez que o consumo foi menor e o desempenho dos leitões não diferiu do tratamento controle.

Os leitões oriundos de fêmeas suplementadas com L-arginina na lactação apresentaram maior peso inicial, entretanto, essa diferença nos pesos dos leitões não está relacionada à suplementação com L-arginina, visto que as dietas experimentais foram fornecidas a partir do início da lactação, e durante a gestação não houve suplementação com esse aminoácido.

Com relação às medidas de dispersão, os leitões oriundos de fêmeas suplementadas com L-arginina apresentaram menores valores do coeficiente de variação (CV) do peso inicial e do CV e desvio padrão do peso ao desmame. Isso indica que as matrizes suínas que receberam a dieta com 1% de L-arginina desmamaram leitões com peso mais uniforme, ou seja, com o peso mais próximo à média. A maior uniformidade no peso dos leitões ao desmame pode estar relacionado ao possível aumento na produção e no conteúdo de nutrientes do leite de fêmeas suplementadas com L-arginina, o que pode favorecer os leitões de baixo peso e refletir na capacidade de amamentação e disputa por tetos pelos leitões mais leves, resultado semelhante foi relatado por Quesnel et al. (2014) e Moreira et al., (2020) porém a suplementação foi realizada no período de gestação.

Durante a amamentação, os leitões que ocuparam os tetos da posição torácica, em geral, apresentaram melhor desempenho em relação aos que ocuparam os tetos da posição abdominal, que, por sua vez, apresentaram desempenho superior aos que ocuparam a posição inguinal da glândula mamária (Tabela 3). Uma possível explicação para esse comportamento é que, segundo Kasanen e Algers (2002), o grunhido da fêmea pode atrair os leitões para os tetos anteriores/craniais, ou seja, para os pares de tetos mais próximos à cabeça. Dessa forma, com a disputa pelos tetos durante a amamentação, os leitões mais pesados tendem a ocupar os tetos anteriores e médios, enquanto os mais leves tendem a ocupar os tetos posteriores. Esse comportamento foi observado no estudo em campo e confirmado por meio dos dados.

O fato de leitões mais pesados ocuparem as posições anterior e média faz com que, provavelmente, haja maior produção e secreção de leite nessas regiões, visto que há uma estimulação mais forte e ativa das glândulas mamárias (Skok et al., 2008). A quantidade de leite sugado está diretamente relacionada com a intensidade e também com a duração da massagem dos tetos (Špinka; Algers, 1995). Skok et al. (2008) relataram uma correlação positiva entre o crescimento da massa corporal dos leitões e a produção de leite da glândula durante diferentes

fases de lactação, o que comprova o fato de que leitões mais pesados estimulam a maior produção de leite nas posições que ocupam.

A disponibilidade de nutrientes é outro fator que colabora para essa diferenciação, o fluxo sanguíneo difere nas diferentes posições das glândulas. Segundo Skok et al. (2008) o fluxo sanguíneo tende a diminuir na direção das glândulas anteriores para as posteriores. Nesse mesmo estudo, foi avaliado o consumo de leite dos leitões em relação às diferentes posições da glândula mamária, e foi observado que, durante a primeira semana de lactação, os leitões que se posicionaram na parte anterior e média do complexo mamário consumiram, em média, 42% a mais leite quando comparado aos leitões posicionados na parte posterior. Durante a segunda semana de lactação, a diferença diminuiu para 34% e na terceira e quarta semana essa diferença foi de 24% e 30%, respectivamente.

A suplementação com L-arginina em fêmeas lactantes pode aumentar o conteúdo de aminoácidos do leite, visto que, segundo Mateo et al. (2008), a arginina pode aumentar a captação e utilização dos aminoácidos pela glândula mamária durante a lactação para a síntese de proteínas, peptídeos e outros componentes do leite. Isso ocorre, principalmente, porque a arginina apresenta efeito secretagogo sobre a insulina, que, por sua vez, aumenta a captação e a utilização de aminoácidos pela glândula mamária para a produção de proteínas do leite. Entretanto, no presente estudo, a suplementação com 1% de L-arginina em fêmeas lactantes não alterou o conteúdo de aminoácidos no leite aos 14 dias de lactação. Resultados semelhantes foram obtidos por Dallanora et al. (2016), que não relataram alteração no conteúdo de aminoácidos do leite, aos 10 e 20 dias de lactação, com a inclusão de 1% de L-arginina na dieta de matrizes durante a lactação. Esses resultados indicam que, apesar das evidências fisiológicas que corroboram com a tese de que a arginina pode aumentar o seu conteúdo e de outros aminoácidos no leite, a suplementação de 1% não alterou a composição de aminoácidos do leite.

Em relação aos genes avaliados nas amostras de tecido as ciclooxigenases (COX) são enzimas que catalisam a conversão do ácido araquidônico em prostaglandina (PGE₂), esta desempenha um papel importante em vários tecidos de mamíferos. Avaliamos a expressão gênica das duas principais isoformas: a COX-1 que está envolvida na regulação homeostática sendo necessária e expressa em quase todas as células animal e a COX-2 que é ativada em processos inflamatórios. Na literatura estudos acerca do papel das ciclooxigenases e enzimas metabólicas do PGE₂ em tecido de glândula mamaria sem patologia e na fase de lactação são escassos. A expressão aumentada da COX-2 está associada a condições patológicas como dano tecidual e sua expressão é baixa no tecido mamário normal, se observa um aumento modesto

durante a involução mamária. A COX-1 tem sua expressão aumentada com a diferenciação celular no período da lactogênese assim como os níveis totais de PGE₂. A prostaglandina E₂ (PGE₂), regula múltiplos processos biológicos em condições normais e patológicas e desempenha um papel importante na fisiologia das células epiteliais (Chandrasekharan et al., 2005).

A suplementação com L-arginina promoveu menor expressão de COX-1 em relação ao tratamento controle, o tecido de posição torácica e abdominal apresentaram médias inferiores a da posição inguinal. De acordo com Holanda et al., (2019) a maior expressão gênica de COX-1 indica maior síntese de metabólitos prostanóides o que favorece eventos que promovem a diferenciação celular, proliferação, angiogênese e mecanismos antiapoptóticos no tecido, além de prolongar períodos de crescimento e diferenciação celular do tecido. Neste estudo não observamos efeitos no tecido de posição inguinal o que pode indicar um maior metabolismo da L-arginina pelas vias não oxidativas, em detrimento da formação de ON por meio da via oxidativa (eNOS óxido nítrico sintetase) no tecido dessa posição. A diminuição da expressão de COX-1 no tecido pode ter relação com a maior formação de ON que colabora para a vasodilatação assim como PGI₂ dependente da COX-1 para ser sintetizada. Dessa forma a diminuição de expressão observada pode ter relação com a manutenção do equilíbrio celular na produção de metabólitos que agem sobre os vasos sanguíneos, uma vez que o fluxo sanguíneo é mediado por vários sistemas endoteliais, incluindo óxido nítrico (NO), prostaglandinas (PGI₂ e PGE₂), e uma família de fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio (EDHF). A L-Arginina apresenta a capacidade de regular a resposta inflamatória por precursor de produção do NO, mas também para a pró-proliferação poliaminas (Satriano, 2003) de forma que potencialmente sinaliza a redução da expressão de *cox 1* e conseqüentemente a produção de prostaglandina na célula. Possíveis sinalizações e relações desse achado com as características do tecido precisam ser esclarecidas especialmente em fêmeas suínas. Não está claro neste momento se a diminuição nos níveis de RNA e proteína COX-1 durante a lactação representam aumentos na transcrição, alterações na estabilidade do RNA ou aumento da tradução.

A expressão dos genes receptores do fator de crescimento endotelial vascular 1 e 2 (VEGFR1 e VEGFR2) foi avaliada, o VEGF por meio dos receptores atuam na regulação da síntese do ON e fluxo sanguíneo a partir da arginina em células endoteliais (Shibuya 2006). Os genes relacionados ao VEGF são indispensáveis para ativar as vias angiogênicas, incluindo aquelas mediadas por angiopoietinas (Eklund & Olsen, 2006). No tecido mamário a densidade vascular aumenta progressivamente durante a gestação atingindo o seu máximo e diminui progressivamente no terço final, lactação e involução. Em estudo realizado em glândulas

mamárias de roedores os transcritos para VEGFR 1 e 2 aumentam em 2 a 4 vezes durante a lactação. O maior aumento de VEGF e VEGFRs -1 e -2 foi observado durante a lactação e relaciona-se diretamente ao aumento acentuado na permeabilidade dos capilares que atuam carreando nutrientes do sangue para o epitélio alveolar durante a lactação. Dessa forma, o VEGF, atua na permeabilidade capilar durante a lactação além de induzir alterações morfológicas nas células endoteliais, incluindo o aparecimento de organelas vesico-vacuolares (Feng et al., 1999). No entanto no presente estudo não foi observada diferença entre os tratamentos. Holanda et al (2019) ao suplementar fêmeas lactantes também não observou alterações na expressão do VEGF no tecido de glândula mamária.

Em relação aos genes avaliados relacionados ao transporte de lipídeos da família SLC27, estes têm sua expressão aumentada naturalmente na fase lactacional devido aos processos de produção e secreção de lipídios do leite, que aumentam as necessidades de transporte de lipídios para dentro das células epiteliais mamárias (Han et al., 2010; McManaman, J. L.,2014). Os genes membros da família SLC27 de transportadores de ácidos graxos são expressos na glândula mamária: SLC27a1, SLC27a3 e SLC27a4. SLC27a1.

O gene SLC27a4 é expresso em um nível semelhante ao do fígado, mas seu RNAm é regulado positivamente em pelo menos 1,5 vezes no início da lactação (Rudolph et al., 2007), neste estudo a expressão do SLC27a4 foi aumentada com a suplementação da L-arginina havendo interação entre os fatores (posição da glândula e suplementação) de forma que a glândula torácica e inguinal apresentou maior expressão. A arginina participa da ativação da enzima lipase lipoproteica que libera o glicerol e ácidos graxos dos triglicerídeos para a síntese de gordura no leite, essa enzima é expressa em níveis elevados na glândula mamária em lactação (Mateo et al., 2008). Esse fato pode explicar a maior expressão do gene da proteína de transporte nas amostras, após a hidrólise dos triglicerídeos plasmáticos transportadores são necessários. A maior expressão de SLC27a4 nas glândulas inguinais pode ser um recurso de adaptação do tecido de forma a otimizar a captação ácidos graxos e glicerol uma vez que o fluxo sanguíneo nessa posição é comprovadamente menor do que as demais posições De Paula (2019).

A prolactina é um hormônio necessário para o início e manutenção da lactação, as amostras sanguíneas coletadas no 4º e 14º dias de lactação não apresentaram diferenças em níveis de prolactina entre os tratamentos esse resultado difere dos seus estudos que avaliaram esse parâmetro realizando a suplementação com L-arginina. Gao et al., (2020) avaliando o efeito da suplementação de níveis crescentes de arginina observaram aumento da prolactina sanguínea (aos 14 dias de lactação) com a suplementação de 0,4% de L-arginina e Zhu et al., 2017 de forma semelhante relataram aumento da prolactina sérica com a suplementação de 1%

de L-arginina durante toda lactação (aos 14 dias de lactação). A arginina exerce uma influência no sistema endócrino de fêmeas, há relatos de aumento de insulina, GH e prolactina devido principalmente seu efeito secretagogo deste aminoácido (Mateo et al., 2007; Wu et al., 2009) sendo esse o principal indicio para aumento da prolactina sanguínea. Ambos pesquisadores que observaram efeito com a suplementação trabalharam com um amostra mais significativa em comparação ao utilizado neste estudo o que pode ter contribuído para tal observação.

Os níveis sanguíneos de progesterona também foram avaliados no 4º e 14º dia de lactação e não foram observadas diferenças entre os tratamentos, a progesterona tem um papel fundamental na manutenção da gestação, impedindo contrações da musculatura lisa do útero. Próximo ao parto os níveis de progesterona diminuem e os estrogênios e a prolactina agem promovendo a lactogênese, e a manutenção em ação sinérgica com outros hormônios como a insulina e o GH, dessa forma os níveis observados foram basais.

Em relação as avaliações histológicas do tecido mamário a suplementação não promoveu alterações nos parâmetros avaliados. A proporção de vasos sanguíneos não foi influenciada pela suplementação da L-arginina, alguns estudos já relataram a ação da L-arginina sobre a melhoria de vascularização de tecidos (Li et al., 2010; Wu et al., 2013). Esse resultado também diferiu do observado por Holanda et al. (2019) que suplementou a dieta de fêmeas lactantes com L-arginina e observou aumento significativo no número de vasos por área e na proporção de vasos sanguíneos no tecido mamário. Algumas particularidades dos estudos podem contribuir para a divergência de resultados, como o fato de Holanda ter avaliado tecidos de primíparas no grupo de fêmeas utilizado, nesse estudo as fêmeas apresentavam ordens de parto mais elevadas (4 a 7) o que pode ter influenciado no efeito sobre o tecido. Observou-se uma maior porcentagem de tecido conjuntivo nas amostras das glândulas de posição abdominal em relação as outras duas posições, esse resultado pode ser indicativo de menor produtividade das glândulas dessa posição, no entanto os demais resultados observados nesse estudo como desempenho dos leitões ao desmame não corroboram com essa observação. Outra possibilidade é realmente alguma glândula dessa posição não ter sido estimulada durante a lactação, o que não foi observado no campo. Aparentemente somos o primeiro estudo a avaliar o efeito da suplementação de L-arginina nas diferentes posições da glândula mamária, mais estudos são necessários para esclarecer tais resultados.

Avaliamos parâmetro relacionados ao estresse oxidativo no tecido da glândula mamária uma vez que a L-arginina pode atenuar o estresse oxidativo por meio de alguns mecanismos como restaurando pool de GSH e estimulando a produção de ON no fígado auxiliando na regulação de sistemas de defesa antioxidante (Echeverría et al., 2018) e também há relatos de

melhoria da capacidade antioxidante de tecidos como o fígado (Zhang et al., 2020) e músculo esquelético (Ma et al., 2008). Neste estudo a suplementação de L-arginina não influenciou os parâmetros avaliados (Tabela 8) no entanto foi observado uma influência da posição anatômica sobre os resultados de proteína carbonil, reconhecidamente um marcador de oxidação de proteínas, a posição torácica apresentou menores teores. É importante salientar que esse é apenas um indicador de estresse oxidativo e avaliado de forma isolada não é suficiente para concluir que o tecido apresenta um pior status redox. Sabemos que a elevada demanda energética e produção da mesma na célula é uma das principais fontes de espécies reativas de oxigênio (ROS) e o tecido da glândula torácica se apresentou mais estimulado e mais produtivo neste estudo. No entanto o tecido apresenta mecanismos para diminuir os ROS principalmente por meio das enzimas como a glutathione peroxidase, e superóxido dismutase de forma que o status redox do tecido seja favorável para continuar desempenhando a função sem maiores prejuízos. Uma nutrição adequada também colabora para que isso seja possível, Zao (2011) afirma que porcas múltiparas são mais eficientes para neutralizar os efeitos deletérios do estresse oxidativo quando comparadas a fêmeas jovens. As fêmeas que trabalhamos eram múltiparas e se avaliarmos apenas a oxidação proteica podemos afirmar que os mecanismos de neutralização de ROS são funcionais e efetivos nas glândulas de posição torácica.

5. CONCLUSÃO

A suplementação de 1% de L-arginina no período de lactação não é efetivo em melhorar o desempenho reprodutivo das fêmeas selecionadas para descarte e desempenho dos leitões até o desmame, também não promove alterações no perfil aminoacídico do leite. A posição de mamada influencia no ganho de peso dos leitões sendo a posição torácica a promover maior desempenho. A expressão do gene COX-1 e SLC27 a4 no tecido da glândula mamária são modulados pela suplementação de L-arginina no período de lactação.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio da CAPES, FAPEMIG e CNPq

REFERÊNCIAS

- Berchieri-Ronchi, C. B., Kim, S. W., Zhao, Y., Correa, C. R., Yeum, K. J., & Ferreira, A. L. A. (2011). Oxidative stress status of highly prolific sows during gestation and lactation. *Animal*, 5(11), 1774-1779.
- Black JL, Mullan BP, Lorsch ML, Giles LR. Lactation in the sow during heat stress (1993). *Livest Prod Sci.*; 35: 153–170.
- Chandrasekharan S, Foley NA, Jania L, Clark P, Audoly LP and Koller BH (2005). Coupling of COX-1 to mPGES1 for prostaglandin E2 biosynthesis in the murine mammary gland. *Journal of Lipid Research* 46, 2636–2648.
- Dallanora, D., Walter, M. P., Marcon, J., Saremba, C., Bernardi, M. L., Wentz, I., & Bortolozzo, F. P. (2016). Top-dressing 1% arginine supplementation in the lactation diet of sows does not affect the litter performance and milk composition. *Ciência Rural*, 46, 1460-1465.
- De Paula, Ygor Henrique et al. (2019) Irrigation of the mammary glands of sows (*Sus scrofa* 485 domesticus Linnaeus, 1758). *International Journal of Advanced Engineering Research and Science*, v. 6, n. 5.
- Denysenko, N., & Sklyarov, A. (2021). Changes of L-Arginine Metabolism in RatS Colon Mucosa Under the Conditions of COX/LOX Inhibition and Acute Stress Action. *Biosciences Biotechnology Research Asia*, 18(2), 313-326.
- Eklund L and Olsen BR (2006). Tie receptors and their angiopoietin ligands are context-dependent regulators of vascular remodeling. *Experimental Cell Research* 312, 630–641.
- Elmetwally, M. A., Li, X., Johnson, G. A., Burghardt, R. C., Herring, C. M., Kramer, A. C., & Wu, G. (2021). 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*, 1-12.
- F. Echeverría, R. Valenzuela, A. Bustamante, D. Álvarez, M. Ortiz, SA Soto-Alarcon, P. Muñoz, A. Corbari e LA Videla, *Oxid. Med. Cell. Longevidade* , 2018 , 5109503
- Feng, D., Nagy, J. A., Pyne, K., Hammel, I., Dvorak, H. F., & Dvorak, A. M. (1999). Pathways of macromolecular extravasation across microvascular endothelium in response to VPF/VEGF and other vasoactive mediators. *Microcirculation*, 6(1), 23-44.
- Gao, K., Wen, X., Guo, C., Wang, L., Ban, W., Yang, X., & Jiang, Z. (2020). Effect of dietary arginine-to-lysine ratio in lactation on biochemical indices and performance of lactating sows. *Journal of Animal Science*, 98(9).

- Giles, T. D., Sander, G. E., Nossaman, B. D., & Kadowitz, P. J. (2012). Impaired vasodilation in the pathogenesis of hypertension: focus on nitric oxide, endothelial-derived hyperpolarizing factors, and prostaglandins. *The Journal of Clinical Hypertension*, *14*(4), 198-205.
- Gould, A., & Candy, G. P. (2008). Arginine metabolism and wound healing: Basic science review. *Wound Healing Southern Africa*, *1*(1), 48-50.
- Han, L. Q., Li, H. J., Wang, Y. Y., Zhu, H. S., Wang, L. F., Guo, Y. J., & Yang, G. Y. (2010). mRNA abundance and expression of SLC 27 A, ACC, SCD, FADS, LPIN, INSIG, and PPARGC 1 gene isoforms in mouse mammary glands during the lactation cycle. *Genetics and Molecular Research*, *9*(2), 1250-1257.
- Holanda D, Marcolla C, Guimarães S, et al. (2019) Dietary L-arginine supplementation increased mammary gland vascularity of lactating sows. *Animal* *13*, 790–798.
- Hong, J., Fang, L. H., Jeong, J. H., & Kim, Y. Y. (2020). Effects of L-arginine supplementation during late gestation on reproductive performance, piglet uniformity, blood profiles, and milk composition in high prolific sows. *Animals*, *10*(8), 1313.
- Igarashi, K., & Kashiwagi, K. (2000). Polyamines: mysterious modulators of cellular functions. *Biochemical and biophysical research communications*, *271*(3), 559-564.
- Kasanen, S., & Algers, B. (2002). A note on the effects of additional sow gruntings on suckling behaviour in piglets. *Applied Animal Behaviour Science*, *75*(2), 93-101.
- Kim sw, wu g. (2009) Regulatory role for amino acids in mammary gland growth and milk synthesis. *Amino Acids*, v. 37, p. 89-95.
- Laspiur, J. P., & Trottier, N. L. (2001). Effect of dietary arginine supplementation and environmental temperature on sow lactation performance. *Livestock Production Science*, *70*(1-2), 159-165.
- Li, X., Bazer, F. W., Johnson, G. A., Burghardt, R. C., Erikson, D. W., Frank, J. W., Wu, G. (2010). Dietary supplementation with 0.8% L- arginine between days 0 and 25 of gestation reduces litter size in gilts. *The Journal of Nutrition*, *140*, 1111–1116
- Luise, D., Bertocchi, M., Bosi, P., Correa, F., Spinelli, E., & Trevisi, P. (2020). Contribution of L-Arginine supplementation during gestation on sow productive performance and on sow microbial faecal profile. *Italian Journal of Animal Science*, *19*(1), 330-340.
- Mateo, R. D., Wu, G., Bazer, F. W., Park, J. C., Shinzato, I., & Kim, S. W. (2007). Dietary L-arginine supplementation enhances the reproductive performance of gilts. *The Journal of Nutrition*, *137*(3), 652-656.

- Mateo, R. D., Wu, G., Moon, H. K., Carroll, J. A., & Kim, S. W. (2008). Effects of dietary arginine supplementation during gestation and lactation on the performance of lactating primiparous sows and nursing piglets. *Journal of animal science*, 86(4), 827-835.7
- McManaman, J. L. (2014). Lipid transport in the lactating mammary gland. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 19(1), 35-42.
- Moreira, R. H. R., Mendes, M. F. D. S. A., Palencia, J. Y. P., Lemes, M. A. G., Roque, A. R., Kutschenko, M., & de Abreu, M. L. T. (2020). 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*, 104(2), 645-656.
- Oka, T., & Perry, J. W. (1974). Spermidine as a possible mediator of glucocorticoid effect on milk protein synthesis in mouse mammary epithelium in vitro. *Journal of Biological Chemistry*, 249(23), 7647-7652.
- Pepper, M. S., Baetens, D., Mandriota, S. J., Di Sanza, C., Oikemus, S., Lane, T. F., & Iruela-Arispe, M. L. (2000). Regulation of VEGF and VEGF receptor expression in the rodent mammary gland during pregnancy, lactation, and involution. *Developmental Dynamics: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, 218(3), 507-524.
- Quesnel, H., Quiniou, N., Roy, H., Lottin, A., Boulot, S., & Gondret, F. (2014). Supplying dextrose before insemination and L-arginine during the last third of pregnancy in sow diets: effects on within-litter variation of piglet birth weight. *Journal of Animal Science*, 92(4), 1445-1450.
- Rudolph, M. C., McManaman, J. L., Hunter, L., Phang, T., & Neville, M. C. (2003). Functional development of the mammary gland: use of expression profiling and trajectory clustering to reveal changes in gene expression during pregnancy, lactation, and involution. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 8(3), 287-307.
- Rudolph, M. C., McManaman, J. L., Phang, T., Russell, T., Kominsky, D. J., Serkova, N. J., & Neville, M. C. (2007). Metabolic regulation in the lactating mammary gland: a lipid synthesizing machine. *Physiological genomics*, 28(3), 323-336.
- Satriano J. (2003). Agmatine: at the crossroads of the arginine pathways. *Ann. NY Acad. Sci.* 1009, 34-43.
- Shibuya, M. (2006). Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. *BMB Reports*, 39(5), 469-478.

- Skok, Janko; Brus, Maksimiljan; Škorjanc, Dejan. (2007) Growth of piglets in relation to milk 555 intake and anatomical location of mammary glands. *Acta Agriculturae Scand Section A*, v. 556 57, n. 3, p. 129-135.
- Špinka, M., & Algers, B. (1995). Functional view on udder massage after milk let-down in pigs. *Applied Animal Behaviour Science*, 43(3), 197-212.
- Stahl A (2004). A current review of fatty acid transport proteins (SLC27). *Plugers Arch.* 447: 722-727
- Tan B, Yin Y, Kong X, Li P, Li X, Gao H, Li X, Huang R, Wu G (2010) l-Arginine stimulates proliferation and prevents endotoxin-induced death of intestinal cells. *Amino Acids* 38:1227–1235
- WU G et al Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease (2009). *Amino Acids*, v. 37, p.153-168.
- Wu, G., Bazer, F. W., Davis, T. A., Kim, S. W., Li, P., Marc Rhoads, J., & Yin, Y. (2009). Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino acids*, 37(1), 153-168.
- Wu, G., Bazer, F. W., Davis, T. A., Kim, S. W., Li, P., Marc Rhoads, J., & Yin, Y. (2009). Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino acids*, 37(1), 153-168.
- Wu, G., Knabe, D. A., & Kim, S. W. (2004). Arginine nutrition in neonatal pigs. *The Journal of Nutrition*, 134(10), 2783S-2790S.
- Yasugi, t., kaido, t., & uehara, y. (1989). Changes in density and architecture of microvessels of the rat mammary gland during pregnancy and lactation. *Archives of Histology and Cytology*, 52(2), 115-122.
- Zhang, H., Jin, Y., Wang, M., Loo, J. J., & Wang, H. (2020). N-Carbamylglutamate and l-arginine supplementation improve hepatic antioxidant status in intrauterine growth-retarded suckling lambs. *RSC Advances*, 10(19), 11173-11181.
- Zhao, Y. (2011). Oxidative Stress Status and Reproductive Performance of Sows.
- Zhu.Cui H. U., guo, c. Y., gao, k. G., li, w. A. N. G., Zhuang, C. H. E. N., & JIANG, Z. Y. (2017). Dietary arginine supplementation in multiparous sows during lactation improves the weight gain of suckling piglets. *Journal of Integrative Agriculture*, 16(3), 648-655.

Tabela 1. Composição em ingredientes e nutricionais das dietas fornecidas as fêmeas lactantes

Ingredientes (kg)	Dieta	
	Controle	Arginina
L-Arginine (On top)		1,000
Milho (7,86% PB)	56,164	56,164
Farelo de soja (46% PB)	30,000	30,000
Açúcar	5,000	5,000
Óleo de soja	3,500	3,500
Limestone	1,289	1,289
Fosfato bicálcico (18.5%)	1,250	1,250
Premix ¹	0,778	0,778
Sal comum	0,500	0,500
Kaolin	0,324	0,324
Ácidos orgânicos	0,300	0,300
L-Lisina (78.8%)	0,271	0,271
L -Treonina (99%)	0,217	0,217
DL – Metionina (99%)	0,133	0,133
Chromo ²	0,075	0,075
Vistacell ³	0,050	0,050
Biocholine ⁴	0,044	0,044
Sulfato de cobre (25%)	0,042	0,042
Vitamina D3	0,020	0,020
Triptofano (98.5%)	0,020	0,020
Valina	0,020	0,020
Antioxidante Oxy Nyl Powder ⁵	0,010	0,010
Total	100,00	100,00
Composição Nutricional		
Energia Bruta (cal / g)	3543,916	3543,916
Proteína Bruta (%)	16,220	16,220
Arginina (%)	1,151	2,151
Lisina (%)	0,880	0,880
Cálcio (%)	0,830	0,830
Valina (%)	0,780	0,780
Treonina (%)	0,607	0,607
Cistine (%)	0,268	0,268
Metionina (%)	0,250	0,250
Triptofano (%)	0,205	0,205
Sódio (%)	0,230	0,230
Relação entre aminoácidos e lisina		
Arg: Lis	130:100	244:100
Val: Lis	88:100	88:100
Com: Lis	68:100	68:100
Cis: Lis	30:100	30:100
Met: Lis	28:100	28:100
Tri: Lis	23:100	23:100

Teor mínimo por Kg: Ácido Fólico 562,50 mg; ácido pantotênico 2.812,50 mg; Biotina 63,28 mg; Carnitina 6.250,00 mg; Cobre 2.109,00 mg; Colina 75,00 g; Crômio 56,25 mg; Ferro 14,06 g; Fitase 70.000,00 U; Iodo 140,63 mg; Manganês 7.031,00 mg; Niacina 4.218,00 mg; Selênio 63,28 mg;

Triptofano 40,00 g; Valina 120,00 g; Vitamina A 1.406.250,00 UI; Vitamina B1 210,00 mg; Vitamina B12 4.218,00 mcg; Vitamina B2 703,00 mg; Vitamina B6 421,00 mg; Vitamina D3 281.000,00 U; Vitamina E 7.734,38 U; Vitamina K3 351,56 mg; Zinco 16,88 g.

2 Conteúdo mínimo por Kg: Cálcio 35-40%; Complexo de cromo-metionina 1.000ppm.

3 Conteúdo mínimo por g: *Saccharomyces cerevisiae* 2,0 x 10¹⁰ UFC.

4 Conteúdo mínimo por Kg: Fosfatidilcolina: 16mg. 5 Conteúdo mínimo por Kg: Carbonato de cálcio, BHA, etoxiquina, ácido cítrico e ácido fosfórico (o fabricante não fornece as concentrações).

Tabela 2. Sequências (5' a 3') de primers usados no PCR em tempo real

Gene name	Gene abbreviation	Primer (5'-3')	Access code
Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1	VEGFR1	F: CGTGGCTTCCAACAAAGTGG R: GACAGCTTCAGGTCTTCCCC	EU714325.1
Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2	VEGFR2	F: AGACAGCGGGATGGTTCTTG R: GATGCCACAGACTCCTTGCT	XM_003128987.6
Cyclo-oxygenase enzymes	COX-1	F: TGCCAGATGCTGAACTCCTG R: ACTGGTGGGTGAAGTGTTGG	
Cyclo-oxygenase enzymes	COX2	F: CGTGGCTTCCAACAAAGTGG R: GACAGCTTCAGGTCTTCCCC	AF207824.1
Prolactina	PRL-R	F: CTACAAAACCTGGCGGCCCTA R: CTGCTTCCCATCTGGTTCGT F: CCTGAACTTCTGGGAGCTGG	NM_001001868.1
Fatty acid transport proteins	SLC27a1	R: CAGCAACCATAGCAGGACCA	XM_021076145.1
Fatty acid transport proteins	SLC27a2	F: GGACGAGACGCTCACCTATG R: CCAGCCAGAGCCACAATAA	NM_001278777.1
Fatty acid transport proteins	SLC27a4	F: AGCCTCATGTCCACGTTCTG R: GTGCTTGGTGACTCTCTGCT	XM_013993903.2

Tabela 3. Desempenho de fêmeas e leitões de acordo com a dieta e com a posição de mamada

Parâmetro	N ¹	Dieta (D)		Posição (P)			Valor de P*		
		Controle	Arginina	Torácica	Abdominal	Inguinal	D	P	DxP
Fêmea									
Peso inicial (kg)	20	240,16	240,34	-	-	-	0,412	-	-
Peso ao desmame (kg)	20	240,08a	235,07b	-	-	-	0,026	-	-
Perda de peso (%)	20	0,384b	2,080a	-	-	-	0,003	-	-
Consumo (Kg/dia)	20	7,306a	7,093b	-	-	-	0,002	-	-
Leitões									
Peso inicial (kg)	260	1,764b	1,845a	1,888	1,774	1,753	0,026	0,158	0,314
Peso aos 11D (kg)	260	4,192	4,247	4,516a	4,208ab	3,868b	0,413	0,006	0,163
Peso aos 21D (kg)	260	6,402	6,309	6,804a	6,301ab	5,778b	0,680	0,001	0,454
GPD 11D (kg)	260	0,221	0,218	0,239a	0,221a	0,192b	0,874	0,006	0,133
GPD 11 aos 21D (kg)	260	0,248	0,231	0,254a	0,235ab	0,218b	0,106	0,080	0,689
GPD 21 D (kg)	260	0,232	0,223	0,246a	0,226ab	0,201b	0,269	0,002	0,362
DP peso inicial	260	0,261	0,24	0,261	0,25	0,26	0,110	0,335	0,734
CV inicial (%)	260	14,72a	13,05b	14,154	13,943	14,338	0,001	0,361	0,622
DP peso ao desmame	260	1,555a	1,195b	1,438	1,393	1,407	0,001	0,881	0,283
CV ao desmame (%)	260	23,99a	18,99b	21,51	22,04	22,06	0,001	0,834	0,242

*Teste de Tukey a 5% de probabilidade

¹Outlier removidos

Tabela 4. Concentrações de prolactina e progesterona no plasma de fêmeas suínas em lactação, de acordo com o tratamento dietético

Variável (ng mL ⁻¹)	Tratamento		Valor de P*	CV ³ (%)
	Controle	Arginina		
Prolactina ¹	3,618	3,667	0,911	28,77
Prolactina ²	4,737	5,639	0,074	22,70
Progesterona ¹	1,050	1,418	0,190	54,08
Progesterona ²	1,010	1,036	0,887	47,78

*Teste de Tukey a 5% de probabilidade; ¹ Coleta realizada do 4º dia de lactação; ²Coleta realizada no 14º dia; ³coeficiente de variação.

Tabela 5. Expressão gênica dos genes avaliados no tecido da glândula mamária.

Variable	Dieta (D)		Posição (P)			Valor de P ¹		
	Controle	Arginina	Torácica	Abdominal	Inguinal	D	P	DxP
COX 1	1,007	0,773	0,808b	0,847b	1,016a	0,144	0,039	0,022
COX 2	0,913	0,792	0,860	0,779	0,918	0,304	0,454	0,240
SLC27A1	1,135	0,917	1,052	0,999	1,027	0,386	0,607	0,266
SLC27A2	0,985	0,923	1,044	0,880	0,937	0,705	0,088	0,311
SLC27A4	0,938	1,083	1,037	0,950	1,045	0,552	0,544	0,043
VEGFR1	0,865	0,734	0,776	0,726	0,895	0,215	0,235	0,406
VEGFR2	0,855	0,832	0,802	0,757	0,970	0,832	0,058	0,785

¹Teste de Tukey a 5% de probabilidade

Tabela 6. Desdobramento das médias das variáveis com interação significativa entre dieta e posição de mamada

Dieta	Controle			Arginina			SEM
	Posição	Torácica	Abdominal	Inguinal	Torácica	Abdominal	
COX 1	1,029 ab	0,993ab	1,00ab	0,586c	0,701bc	1,03a	0,128
SLC27A4	0,870b	0,943b	1,00ab	1,202a	0,956b	1,09a	0,121

Teste de Tukey a 5% de probabilidade

Tabela 7. Composição aminoacídica do leite de fêmeas suínas de acordo com a dieta e a posição de colheita da amostra

Aminoácido (%)	Dieta (D)		Posição (P)			Valor de P ¹		
	Controle	Arginina	Torácica	Abdominal	Inguinal	D	P	DxP
Metionina	0,535	0,524	0,523	0,541	0,523	0,315	0,300	0,847
cistina	0,382	0,369	0,375	0,383	0,365	0,130	0,264	0,864
Met+Cis	0,917	0,893	0,882	0,918	0,872	0,185	0,261	0,848
Lisina	1,642	1,603	1,592	1,647	1,630	0,269	0,415	0,374
Treonina	1,140	1,110	1,150	1,110	1,110	0,286	0,329	0,857
Triptofano	0,366	0,346	0,351	0,367	0,348	0,051	0,243	0,924
Arginina	1,350	1,295	1,302	1,352	1,311	0,051	0,263	0,561
Isoleucina	1,110	1,090	1,080	1,120	1,090	0,262	0,382	0,785
Valina	1,440	1,410	1,410	1,460	1,420	0,315	0,347	0,777
Histidina	0,726	0,709	0,708	0,734	0,706	0,273	0,249	0,475
Fenilalanina	1,115	1,097	1,093	1,127	1,096	0,376	0,313	0,626
Glicina	0,934	0,913	0,905	0,946	0,918	0,302	0,224	0,699
Serina	1,440	1,400	1,403	1,462	1,410	0,209	0,236	0,689
Prolina	3,250	3,140	3,150	3,250	3,190	0,138	0,441	0,467
Alanina	1,004	0,973	0,978	1,007	0,978	0,145	0,417	0,802
Aspartato	2,316	2,241	2,247	2,329	2,253	0,132	0,302	0,714
Glutamato	5,667	5,537	5,509	5,710	5,572	0,258	0,293	0,358

*Teste de Tukey a 5% de probabilidade¹

Tabela 8. Análises dos parâmetros de status redox do tecido da glândula mamária de fêmeas suínas, em função do tratamento dietético e posição da glândula.

Variável	Dieta (D)		Posição (P)			Valor de P ¹		
	Controle	Arginina	Torácica	Abdominal	Inguinal	D	P	DxP
TBARS ^a	4,646	5,814	4,485	5,573	5,633	0,123	0,372	0,475
PC ^b	13,205	21,074	9,884b	25,847a	15,689ab	0,135	0,049	0,773
GPx ^c	211,279	185,676	185,789	202,953	206,691	0,078	0,443	0,639
CA ^d	0,190	0,183	0,179	0,189	0,191	0,476	0,477	0,944

¹Teste de Tukey ao nível de 5% de significância; ^a TBARS- malondialdeído (MDA (µM)); ^b proteína carbonil (Protein Carbonyl -nmol/ml); ^c glutathiona peroxidase (GPX activity); ^d capacidade antioxidante total Antioxidant-mM.

Tabela 9 - Variáveis histomorfométricas das glândulas mamárias de matrizes suínas aos 21 dias de lactação.

Variável	Tratamento		Posição da glândula				P-valor	
	CON	ARG	T	A	I	D	P	DxP
Número/mm²								
Adipócito	5316,69	8543,65	6695,28	7023,80	7071,43	0.098	0.985	0.852
Vaso sanguíneo	857,14	875,63	968,24	1011,88	619,04	0.919	0.165	0.330
Tecido conjuntivo	23439,33	23754,00	17845,50	32087,00	20857,50	0.951	0.074	0.789
Tecido parenquimatoso	557175,66	554206,33	559059,50	548500,00	559513,50	0.608	0.226	0.730
Proporção volumétrica, %								
Adipócito ¹	5,50	7,39	5,25	7,02	7,06	0.253	0.612	0.230
Vaso sanguíneo. ¹	0,85	0,87	0,96	1,00	0,61	0.916	0.165	0.329
Tecido conjuntivo ¹	26,21	23,75	17,84 b	36,25 a	20,85 b	0.672	0.027*	0.537
Tecido parenquimatoso ¹	557,23	554,20	559,14	548,49	559,51	0.601	0.224	0.735

¹Área definida para contagem 120000µm²; T: Torácica; A: Abdominal; I: Inguinal

Figura 1 – Imagens histológicas de glândulas mamárias torácicas suínas.

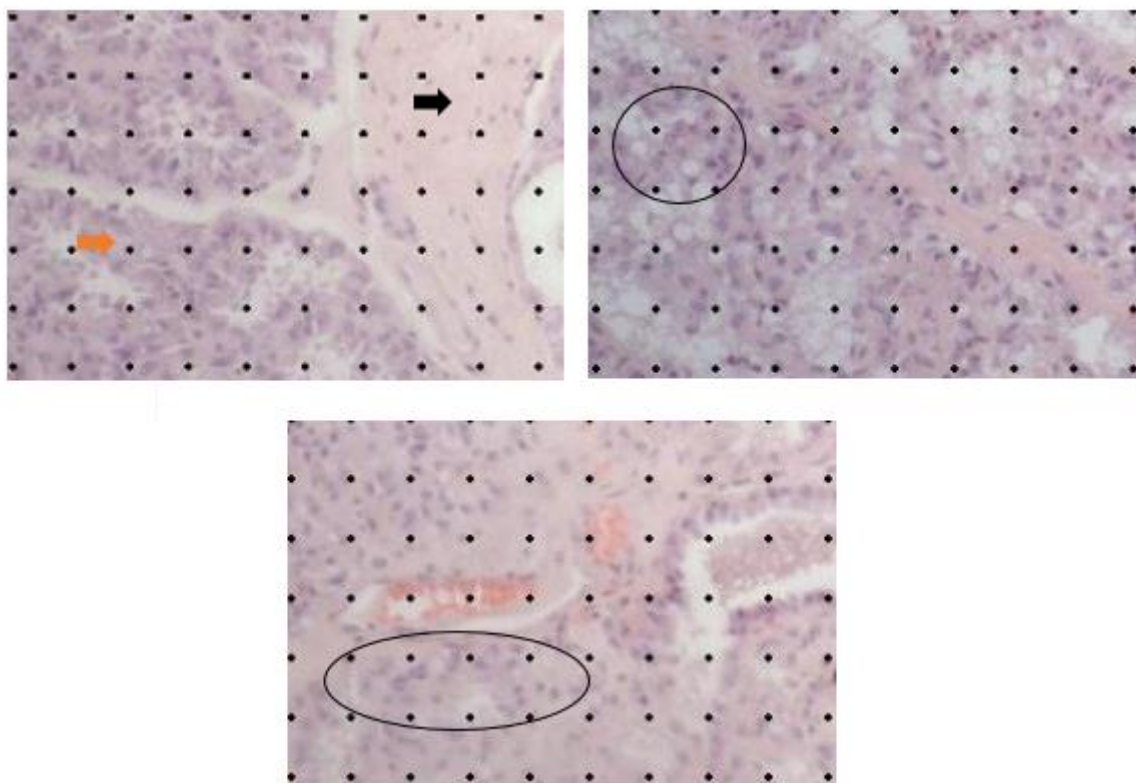


Figura 1: Seta preta indicando o tecido conjuntivo, seta laranja indicando tecido parenquimatoso; Foto 2: Circulo delimitando células de adipócito; Foto 3: Circulo delimitando vaso sanguíneo. Ampliação de 10X, lâminas coradas com HE.

Figura 2 - Efeito do fator suplementação na expressão gênica.

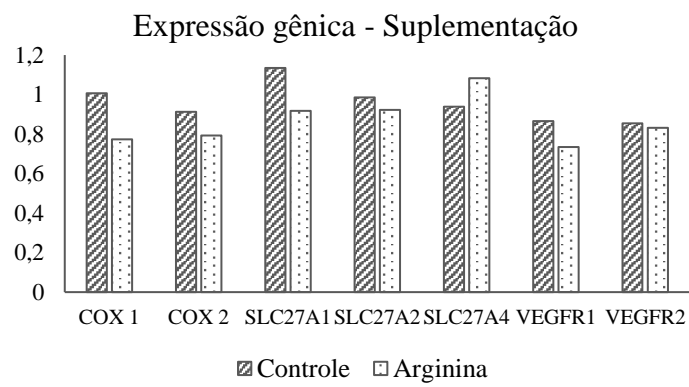


Figura 3 - Efeito do fator posição glandular sobre a expressão gênica.

