



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA**

VALÉRIA MARINHO LEITE FALCÃO

**DIETAS DE LEITÕES DESMAMADOS E SUPLEMENTADAS COM L-
ARGININA E PRODUTO LÁCTEO SOBRE A DIGESTIBILIDADE E
EXPRESSÃO GÊNICA INTESTINAL**

VALÉRIA MARINHO LEITE FALCÃO

**DIETAS DE LEITÕES DESMAMADOS E SUPLEMENTADAS COM L-
ARGININA E PRODUTO LÁCTEO SOBRE A DIGESTIBILIDADE E
EXPRESSÃO GÊNICA INTESTINAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia da Universidade Federal da Paraíba, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Zootecnia.

Área de Concentração: Produção Animal

Orientadora: Prof. Dra. Patrícia Emília Naves Givisiez

Coorientadores: Prof. Dr. Leonardo Augusto Fonseca

Pascoal e Prof.^a Dr. Alexandre Lemos de Barros Moreira Filho

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

F178d Falcão, Valéria Marinho Leite.

Dietas de leitões desmamados e suplementadas com larginina e produto lácteo sobre a digestibilidade e expressão gênica intestinal / Valéria Marinho Leite Falcão. - Areia:UFPB/CCA, 2023.

44 f. : il.

Orientação: Patrícia Emília Naves Givisiez,
Coorientação: Leonardo Augusto Fonseca Pascoal,
Alexandre Lemos de Barros Moreira Filho.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCA.

1. Zootecnia. 2. Aminoácido funcional. 3. Metabolismo. 4. Nutrientes. 5. Energia. I. Givisiez, Patrícia Emília Naves. II. Pascoal, Leonardo Augusto Fonseca. III. Moreira Filho, Alexandre Lemos de Barros. IV. Título.

UFPB/CCA-AREIA

CDU 636(043.3)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA

PROVA DE DEFESA DO TRABALHO DE DISSERTAÇÃO

TÍTULO: “DIETAS DE LEITÕES DESMAMADOS SUPLEMENTADAS COM L-ARGININA E PRODUTO LÁCTEO SOBRE A DIGESTIBILIDADE E EXPRESSÃO GÊNICA INTESTINAL”.

AUTORA: Valéria Marinho Leite Falcão

JULGAMENTO

Examinadores	Conceito	Assinatura
Profa. Dra. Patrícia Emília Naves Givisiez Presidente		
Prof. Dr. Fernando Guilherme Perazzo Costa 1º Examinador	APROVA	
Prof. Dr. José Jordão Filho 2º Examinador	APROVA	

Areia, 27 de julho de 2023

Profa. Dra. Patrícia Emília Naves Givisiez
Presidente

ATESTADO DO ORIENTADOR

Atesto que foram realizadas todas as correções sugeridas pela Comissão Examinadora, consideradas por mim pertinentes, responsabilizando-me integralmente pelo conteúdo desta dissertação.

Areia, ____ de ____ de ____

Profa. Dra. Patrícia Emília Naves Givisiez
Orientadora

Dedico este trabalho aos meus pais, **Valério Cavalcante Falcão** e **Sayonara Leite Falcão**, pilares da minha formação como ser humano. Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

À Deus, e a nossa senhora Aparecida que mais uma vez me deu forças para chegar ao fim desse desafio.

Aos meus pais, Valério e Sayonara, que sempre estiveram ao meu lado me apoiando ao longode toda a minha trajetória.

Aos meus irmãos, tios, primos, que vibraram por mim, e acompanharam a minha dedicação edificuldades.

À minha tia Maria Cibele, que sempre se dispôs a me ajudar de todas as formas, que acima detudo é uma grande amiga, sempre presente nos momentos difíceis com uma palavra de incentivo.

À Universidade Federal da Paraíba e ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia (PPGZ), em especial Jaldir Oliveira (Secretário do PPGZ) e ao Prof. Edilson Paes Saraiva, (coordenador do PPGZ), pela oportunidade de realizar o curso de mestrado.

A minha orientadora, Dra. Patrícia Emília Naves Givisiez, pela oportunidade e por me orientar e aconselhar tão bem. Tive muita sorte de ter tido uma orientadora tão humana.

Aos servidores Dr. Wydemberg Araújo e Dra. Juliana Nogueira do LAPOA - CCA/UFPB.

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão dabolsa de estudos.

Ao Grupo de Estudos em Suínos e Coelhoos (NESC), ao professor Dr. Leonardo Pascoal, queme coorientou tão bem e em especial ao meu colega Jorge Luíz que me deu bastante apoio naexecução dos dados estatísticos, gratidão pela nossa amizade.

Ao grupo de estudos do LAPOA (Laboratório de produtos de Origem Animal) por me ajudarem quando precisei, com uma palavra de afeto quando eu não estava bem e também nos momentos de execução de análises e escrita, em especial a Almy Carvalho, Letícia Rodrigues, Alan e Laiorayne Araújo.

Agradecer a professora Dra. Veruska Dilyanne professora da Universidade Federal Rural da Amazônia – UFRA, por ter me incentivado e ajudado a realizar a seleção do mestrado. Obrigada pelas palavras de afeto e por servir de inspiração.

Aos professores Dr. Alexandre Lemos, Dra. Terezinha Domiciano e Dr. Fernando Guilherme Perazzo, pelas contribuições na execução e finalização do projeto.

Aos moradores do prédio edifício Goiás, Guilherme Leite e Arthur dos Anjos, que mesmo emnoites cansativas e difíceis me fizeram descontraír, obrigada pela convivência e irmandade durante esse um ano morando em Areia.

Aos amigos que fiz na pós graduação, Almy Carvalho, Letícia Rodrigues, Willyane Souza, Laiorayne Araújo, Arthur dos Anjos, Adiel Lima, Cícero Jorge, Cláudio Cruz, Guilherme Leite.

Agradecer a Universidade Federal da Paraíba, por ter me acolhido tão bem desde a minha graduação, por principalmente ter me ajudado a amadurecer e a tentar me tornar uma pessoa melhor a cada dia, tanto no pessoal quanto no profissional.

Aos amigos que fiz durante essa caminhada, Adiel Lima, Cícero Jorge, Guilherme Leite, Arthur dos Anjos, Willyane Souza, Letícia Rodrigues e Almy Carvalho, obrigada pelo momento de descontração, quero manter nosso vínculo por toda vida.

Aos meus colegas da turma de 2021.2, Cavalcante, Cláudio, Daniela, Gabriele, Jorge, Paloma, Raiane, Adiel e Maria Victória, foi um prazer estudar com vocês, desejo sucesso a todos.

A minha amiga de graduação, Maria Clara Ouriques, por entender minha ausência e meus estresses.

Aos meus ex-professores da graduação, Álvaro Carlos, José Jordão, Anabelle Camarotti, pela inspiração e motivação.

Sou muito grata por tudo, jamais conseguiria chegar até onde cheguei sozinha!

RESUMO

Objetivou-se com o estudo avaliar a digestibilidade dos nutrientes de dietas contendo ou não leite em pó integral e L-arginina e expressão gênica intestinal para leitões desmamados. Foram utilizados 32 leitões com peso médio $5,159 \text{ kg} \pm 1,919$ linhagem comercial (Embrapa MS115 X Topigs®). Os animais foram distribuídos em delineamento em blocos ao acaso para controlar diferenças iniciais de peso vivo, utilizando esquema fatorial 2x2, sendo duas dietas (com e sem leite em pó integral) e dois níveis de suplementação on top de L-arginina na dieta (0% e 0,6%), em quatro tratamentos com quatro repetições, sendo cada repetição constituída por dois animais. As dietas experimentais foram constituídas em DS - Dieta basal composta por milho e farelo de soja; DSA – Dieta basal suplementada com L-Arginina on top, 27% acima do recomendado por Rostagno et al. (2017); DL- Dieta basal contendo leite em pó; DLA- Dieta basal contendo leite em pó e suplementada on top com L-Arginina. Foi avaliada a digestibilidade aparente total dos nutrientes e energia a partir do ensaio de digestibilidade utilizando-se a coleta parcial com celite® como indicador. O coeficiente de digestibilidade dos nutrientes e da energia digestível da dieta foram maiores quando os animais foram alimentados com dietas contendo leite em pó, enquanto aqueles alimentados com a dieta sem leite em pó adicionada com arginina tiveram menores valores de coeficiente de digestibilidade da matéria seca. Em relação aos nutrientes digestíveis, a adição do leite em pó melhorou a digestibilidade dos nutrientes, e a suplementação da dieta simples on top com arginina diminuiu a matéria orgânica digestível e a energia digestível. A expressão gênica de claudina e ocludina aumentou no jejuno de animais alimentados com dieta com leite em pó, e expressão do gene da de proteína da junção firme 2 diminuiu em animais alimentados com dieta suplementada on top com arginina. A expressão do gene do transportador de aminoácidos neutros, CAT1, não foi alterado pela dieta ou pela suplementação com L-Arginina. A suplementação on top de dietas contendo leite em pó integral não mostrou efeito benéfico sobre a digestibilidade ou a expressão de genes da barreira intestinal.

Palavras-chave: aminoácido funcional; metabolismo; nutrientes; energia.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the digestibility of nutrients in diets containing or not whole milk powder and L-arginine and intestinal gene expression for weaned piglets. Thirty-two piglets with an average weight of $5,159 \text{ kg} \pm 1,919$ commercial strains (Embrapa MS115 X Topigs®) were used. The animals were distributed in a randomized block design to control initial differences in live weight, using a 2x2 factorial scheme, with two diets (with and without whole milk powder) and two levels of on top supplementation of L-arginine in the diet (0% and 0.6%), in four treatments with four repetitions, each reproduction being related to two animals. The experimental diets were included in DS - Basal diet consisting of corn and soybean meal; DSA – Basal diet supplemented with L-Arginine on top, 27% above the recommended by Rostagno et al. (2017); DL- Basal diet containing powdered milk; DLA- Basal diet containing powdered milk and supplemented on top with L-Arginine. The total apparent digestibility of nutrients and energy was evaluated from the digestibility test using partial collection with celite® as an indicator. The digestibility coefficient of nutrients and the digestible energy of the diet were higher when the animals were fed diets containing powdered milk, while those fed the diet without powdered milk added with arginine had lower values of dry matter digestibility coefficient. Regarding digestible nutrients, the addition of powdered milk improved the digestibility of nutrients, and supplementation of the simple on top diet with arginine decreased digestible organic matter and digestible energy. Claudin and occludin gene expression increased in the jejunum of animals fed a diet with powdered milk, and firm inclusion protein 2 gene expression decreased in animals fed a diet supplemented on top with arginine. Expression of the neutral amino acid transporter gene, CAT1, was not altered by diet or L-Arginine supplementation. Supplementation on top of diets containing whole milk powder showed no beneficial effect on digestibility or expression of gut barrier genes.

Keywords: functional amino acid; metabolism; nutrients; energy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Expressão do gene Claudina (CLDN1) no jejuno de leitões desmamados	27
Figura 2 – Expressão do gene Ocludina (OCL1) no jejuno de leitões desmamados	28
Figura 3 – Expressão do gene de junções firmes (TJP2) no jejuno de leitões desmamados.	29
Figura 4 - Expressão do gene (CAT1) no jejuno de leitões desmamados	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Composição das dietas experimentais	22
Tabela 2 - Genes em estudo e sequência dos primers utilizados na qPCR	24
Tabela 3 - Coeficientes de digestibilidade de dietas contendo ou não leite em pó para leitões desmamados, suplementadas on top ou não com arginina.....	25
Tabela 4 – Nutrientes digestíveis de dietas contendo ou não leite em pó para leitões desmamados e suplementadas on top ou não com arginina	26
Tabela 5 - Energia digestível (ED, kcal/kg) da dieta contendo ou não leite em pó, suplementadas on top ou não com L-arginina em leitões desmamados.....	27

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 Desafios nutricionais no pós - desmame de leitões	13
2.2 Uso de produto lácteo na dieta de leitões pós desmame.....	14
2.3 Aminoácidos funcionais	15
2.4 Nutrição e expressão gênica de transportadores e barreira intestinal.....	17
3 MATERIAL E MÉTODOS	20
3.1 Comitê de ética e local de experimento	20
3.2 Animais e instalação.....	20
3.3 Dietas experimentais	20
3.4 Digestibilidade aparente das dietas	23
3.5 Expressão Gênica	23
3.6 Análise estatística	24
4 RESULTADOS	25
4.1 Expressão Gênica.....	27
5 DISCUSSÃO	31
5.1 Expressão Gênica.....	32
6. CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS.....	35

1. INTRODUÇÃO

Na suinocultura industrial, os leitões são desmamados precocemente, em um intervalo de tempo que coincide com as mudanças de desenvolvimento do trato gastrointestinal (MOESER; POHL; RAJPUT, 2017). A alimentação muda de forma rigorosa, saindo do leite materno para a ração sólida (MIGLIAVACCA, 2019). Os leitões sofrem estresse de nutrição, ambiente, fisiologia e outros aspectos, o que acarreta ao aumento da diarreia, diminuição da capacidade das enzimas digestivas e crescimento atrofiado (HEO *et al.*, 2013).

Dentre as principais estratégias que visam minimizar o impacto da transição da dieta estão a inclusão de ingredientes nutritivos e de alta digestibilidade, que atuam melhorando a ingestão do alimento, acarretando influência positiva na morfofisiologia intestinal e proporcionando níveis aceitáveis de crescimento para este período, mesmo quando o consumo de alimento for baixo (DONG; PLUSKE, 2007). Atualmente, no mercado existe uma infinidade de ingredientes, nutrientes e matérias primas de alta digestibilidade, boa aceitabilidade e livres de fatores antinutricionais que podem ser utilizados nas formulações de rações (ALMEIDA, 2018).

Durante o processo de desmame, a capacidade de digestão do intestino delgado ainda é limitada, pois há redução acentuada na ingestão de alimentos nos primeiros dias. Esta restrição provoca a diminuição da massa do intestino, com redução das vilosidades intestinais, ocasionando aumento na taxa de mortalidade dos leitões devido a diarreia (LUCHTENBERG, 2014).

O uso de antibióticos na dieta foi alternativa viável para prevenir infecções bacterianas em animais produtores de alimentos. Na produção de suínos, o uso de antibióticos em níveis intermediários ou terapêuticos serviu a muitos propósitos, incluindo o tratamento de animais doentes, a prevenção de doenças por tratamento em massa de toda a população, redução dos impactos negativos de estresses, principalmente estresse de desmame, e promover o crescimento (KIM *et al.*, 2022). No entanto, os riscos potenciais de resistência e contaminação a antibióticos e os efeitos adversos à saúde de vestígios de antibióticos em humanos e animais têm sido cada vez mais reconhecidos como preocupações globais de saúde (BEN *et al.*, 2019).

Produtos lácteos, normalmente fazem parte da composição de dietas para leitões

recém desmamados como alternativa para aliviar o estresse do desmame. Sua utilização melhora a aceitabilidade da ração, proporcionando melhora no consumo, no ganho de peso e na conversão alimentar (BERTOL; IRINEU; LUDKE, 2000). Em alguns casos, como em leitegadas grandes, a aplicação de leite suplementar (ou seja, leite em pó fornecido aos leitões) pode ajudar a garantir a sobrevivência e melhorar o desempenho antes do desmame, aumentando o peso ao desmame e diminuindo a variabilidade no peso corporal da leitegada. (HUTING et al., 2021).

O uso de aminoácidos funcionais tem sido estudado como alternativa para complementação na dieta dos animais, a L-arginina, se destaca por complementar e suprir as necessidades dos leitões recém desmamados. A L-arginina foi relatada como um aminoácido essencial em suínos neonatos e desempenha papéis vitais no crescimento e desenvolvimento inicial de leitões (ZHENG et al., 2017). A suplementação de L arginina através do leite materno ou dietas de leitões pós-desmame tem sido relatada para promover significativamente o crescimento, desenvolvimento e sobrevivência dos leitões. (CHE et al., 2019).

Desta forma, objetivou-se avaliar a digestibilidade dos nutrientes e a expressão gênica do transportador de aminoácidos catiônicos e de genes de barreira intestinal (claudina, ocludina e proteína de junção firme 2) no jejuno de leitões desmamados alimentados com dietas contendo ou não leite em pó e suplementadas on top ou contendo o nível recomendado com L-arginina.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Desafios nutricionais no pós - desmame de leitões

Na suinocultura, o desmame é um período crítico de saúde para os leitões, combinando mudanças nutricionais, ambientais e sociais (LUISE et al., 2021). O desmame é um dos eventos que mais ocasionam estresse para os animais na suinocultura, ocorrendo em torno de 3 a 4 semanas de idade. O estresse biológico a que os suínos são submetidos é marcado por desafios nutricionais, fisiológicos, ambientais e sociais (SALADRIGAS-GARCÍA et al., 2021). Todos os estressores associados ao desmame, incluindo a separação da porca, a transição do leite para o concentrado, a transição para um novo ambiente e a mistura frequente com leitegadas desconhecidas, ocorrem de forma aguda e simultânea, aumentando o estresse em leitões recém-desmamados. (HÖTZEL et al., 2011; WEARY; JASPER; HÖTZEL, 2008). A inexperience com alimentação sólida combinada com o estresse do desmame precoce geralmente resulta em redução da ingestão de alimentos e do crescimento logo após o desmame (BRUININX et al., 2008; COLSON et al., 2006). Além disso, o bem-estar dos suínos recém-desmamados é prejudicado pelos desafios combinados do desmame precoce e repentino, podendo ter efeitos de longo prazo sobre seu desempenho e saúde. (CABRERA et al., 2010; MOESER; POHL; RAJPUT, 2017).

As alterações relacionadas ao desmame são evidentes na fisiologia intestinal e podem ser amplamente divididas em duas fases: uma fase aguda que ocorre imediatamente após o desmame (dia 0-5 após o desmame; deterioração aguda da estrutura e função intestinal) e uma fase de adaptação ou maturação (dia 5-15 pós-desmame; onde o intestino se adapta à dieta de desmame) (MONTAGNE et al., 2007). Os processos fisiológicos que ocorrem nos animais dependem da composição do ecossistema microbiano intestinal, sendo que as bactérias comensais desempenham um papel crucial na simbiose com o hospedeiro (TILOCCA et al., 2016). O intestino de não ruminantes também são colonizados por microrganismos simbióticos e patogênicos, em que, juntamente com os comensais, ocorrem em o dobro de proporção quando comparados as células germinais e somáticas do animal (SENDER; FUCHS; MILO, 2016).

A disbiose da microbiota intestinal (caracterizada por desequilíbrio microbiano, inflamação intestinal, redução da função da barreira intestinal e aumento da abundância de patógenos potenciais) é um dos fatores que podem contribuir para os problemas de transição do desmame e é considerada uma das principais causas de diarreia e infecções

gastrointestinais associadas em leitões (GRESSE et al., 2017; PLUSKE; TURPIN; KIM, 2018). Uma das alternativas alimentares que podem ser utilizadas para reduzir a incidência de diarreia nos leitões são provindos de compostos lácteos, como por exemplo, o leite em pó.

2.2 Uso de produto lácteo na dieta de leitões pós desmame

Os produtos lácteos são compostos comerciais de alta palatabilidade e qualidade nutricional, comumente ofertado na dieta de leitões como soro de leite e leite em pó. O leite empó é largamente usado como fonte de proteína de alta qualidade em alimentos fluídos, por garantir, além de uma composição apropriada de aminoácidos, maior palatabilidade e digestibilidade ao alimento (RAULT et al., 2015). Estes mesmos autores avaliaram, em leitões desmamados aos 21 dias de idade, que o suplemento lácteo ofertado (leite em pó desnatado em uma mistura de 25%) propiciou ingestão imediata da ração, maior expressão de leptina estomacal e peptídeo-2 semelhante ao glucagon, além de aliviar de forma parcial a depressão

na taxa de crescimento nos 7 primeiros dias de idade pós-desmame. Esta condição eleva a demanda de práticas alternativas que possam atender às necessidades nutricionais dos leitões, podendo-se destacar a substituição do leite por produtos comerciais, dentre eles o leite em pó desnatado e o soro de leite (AMDI et al., 2021).

Na fase de pré-desmame, o fornecimento de nutrientes adequados para os animais torna-se um fator indispensável na produção animal (AMDI et al., 2021) e, na criação moderna de suínos, em que há hiperprolificidade, os leitões nascem com menor peso e a porca pode ter dificuldades em mantê-los adequadamente devido ao grande número de crias por leitegada (FOXCROFT et al., 2006).

O leite em pó detém elevada digestibilidade e considerável composição de aminoácidos (QUANDER-STOLL et al., 2020), sendo um ótimo componente alimentar lácteo na dieta de leitões por incrementar o desenvolvimento do trato digestório e agir na melhoria da aceitabilidade (LE HUËROU-LURON et al., 2018). Diversos estudos relatam que a utilização do leite em pó como fonte proteica de origem animal em dietas de leitegadas podem evitar distúrbios comportamentais, bem como comportamentos anormais, manipulativos e agonísticos, ligados à consequência do baixo consumo de ração (ARAÚJO et al., 2010), além de resultar em melhor desempenho (PLUSKE; TURPIN; KIM, 2018).

Os animais possuem imaturidade em digerir nutrientes de origem vegetal, pela baixa produção enzimática e pelos fatores antinutricionais existentes, elencando que o uso de

produtos lácteos ou de origem animal podem atenuar este problema. Lin et al. (2022), testando o uso de leite em pó fermentado por bactérias lácticas ocasionaram uma maior altura das vilosidades e relação vilos:cripta, bem como a profundidade das criptas além de esse produto lácteo ser considerado um transportador eficiente para a entrega de probióticos para o intestino. Entretanto, o uso do leite em pó eleva os custos da alimentação de leitões, uma vez que é um alimento oneroso. Além disso, seu uso na dieta de leitões resultaria em competição entre alimentação humana e animal (ERTL; KNAUS; ZOLLITSCH, 2016; QUANDER-STOLL et al., 2020).

2.3 Aminoácidos funcionais

Do ponto de vista nutricional, os aminoácidos são classificados como essenciais ou não essenciais para os animais com base em seu papel tradicional na síntese de proteínas (MOU et al., 2019). Os aminoácidos (AA) são utilizados para a síntese de proteínas e muitos compostos

de baixo peso molecular de grande importância fisiológica (HOU; YIN; WU, 2015), e também desempenham papéis adicionais no crescimento, saúde e doença (LIU et al., 2017; YANG; LIAO, 2019).

Alguns AAs fornecem combustível para o crescimento e proliferação de células epiteliais intestinais, e outros são nutrientes necessários para que a microbiota luminal mantenha sua diversidade e desempenhe sua função (YANG; LIAO, 2019).

O equilíbrio ideal entre os aminoácidos na dieta e na circulação é essencial para a homeostase sistêmica e a ingestão adequada de aminoácidos é particularmente importante para a fisiologia intestinal de leitões desmamados (SURYAWAN; DAVIS, 2018; TOMÁS et al., 2006).

Alguns dos aminoácidos tradicionalmente classificados como não essenciais, como glutamina, glutamato e prolina, desempenham papéis importantes na regulação da expressão gênica, vias de sinalização intracelular, metabolismo de nutrientes e defesa oxidativa (WU et al., 2010; YAO et al., 2008). Atualmente, sabe-se que a falta de um aminoácido funcional pode prejudicar a homeostase de todo o organismo (XIONG et al., 2019).

Bem et al. (2020) relatam que a suplementação de L-Arginina em dietas com composto lácteo para leitões desmamados aos 21 dias de idade resultou em maiores

concentrações de imunoglobulina A e G, maior altura e largura das vilosidades, maior relação vilo:cripta, bem como maior área absorptiva do duodeno e jejuno.

Estudos mostram que a arginina é um aminoácido condicionalmente essencial para suínos em todas as fases da produção (DIDELIJA; MOHAMMAD; MARINI, 2017; OTANI et al., 2016), pois a L-arginina e seus subprodutos (ornitina, poliaminas, prolina, glutamina, creatina e óxido nítrico) desempenham várias funções no organismo: síntese de proteínas, desintoxicação de amônia, proliferação celular, secreção hormonal, regulação da apoptose, resposta imune, reparação tecidual, sangue fluxo e capacidade antioxidante do corpo (LIANG et al., 2018; MORI et al., 1998; WU et al., 2007).

Desta forma, o suprimento adequado de L- arginina na dieta é particularmente importante na produção de suínos, pois atualmente utiliza-se dietas de baixa proteína para reduzir a produção de resíduos nitrogenados, as quais podem não fornecer L-arginina suficiente ou os seus precursores, como glutamato e prolina (HOU et al., 2016).

Estudos anteriores mostraram que a suplementação com L-Arginina melhorou o desempenho do crescimento e melhorou a função da barreira intestinal em leitões desmamados (YAO et al., 2011; ZHAN et al., 2008), possivelmente devido às suas importantes funções no sistema imunológico e no sistema digestivo especialmente em condições estressantes (REN et al., 2018).

A síntese endógena de arginina a partir de glutamato/glutamina e prolina desempenha papel importante no fornecimento de arginina ao suíno durante as fases neonatal e pós-desmame imediato (WU et al., 1997). No entanto, estima-se que 40% da arginina é transferida para suprir as necessidades do suíno neonatal, portanto, deve ser fornecida através da dieta (D'MELLO, 2003). Isto sugere que a necessidade surge em parte porque a grande maioria da síntese de arginina dimensionada no ciclo da ureia é catabolizada no fígado por uma arginase ativa dentro desta via e consequentemente, arginina insuficiente é exportada para o rápido crescimento de tecidos extra-hepáticas.

Os leitões são muito sensíveis ao fornecimento de arginina na dieta, e a deficiência grave de arginina levará rapidamente à hiperamonemia e até à morte (ZIELIŃSKA et al., 2011). Como a arginina é relativamente baixa no leite da porca, a suplementação de arginina para leitões pode aumentar significativamente as concentrações séricas de arginina, reduzir os níveis de amônia e aumentar o peso do leitão (SCIASCIA et al., 2019). A administração de L-arginina em animais e humanos com doenças intestinais pode reduzir o

dano intestinal, reduzir o estresse oxidativo e a inflamação e restaurar a homeostase imunológica da mucosa (LIU et al., 2017; RUTH; FIELD, 2013).

A L-arginina também participa da cicatrização de feridas e proliferação de células epiteliais intestinais sob a fisiologia intestinal (COBURN et al., 2012; FAN et al., 2010). O epitélio intestinal é o tecido de auto-renovação mais ativo em mamíferos, sendo continuamente renovado pela auto-renovação de células-tronco intestinais abrigadas no fundo da cripta (VAN DER FLIER; CLEVERS, 2009).

A L-arginina, quando adicionada em quantidade suficiente à dieta pode melhorar significativamente o crescimento, a lactação e o desempenho reprodutivo dos suínos (WU et al., 2018). Sob estresse e outras condições catabólicas, quando a capacidade de sintetizar arginina endógena é excedida, a arginina não é suficiente (YU et al., 2021). A arginina suplementada nas dietas de leitões também pode ajudar a modular a resposta imune, a inflamação e o processo de recuperação de lesões ou estresse (BAREKATAIN et al., 2019). Os benefícios citados anteriormente ocasionados pela arginina, quando apresentados em situação de desafios nutricionais podem ser atenuados devido as suas funções.

2.4 Nutrição e expressão gênica de transportadores e barreira intestinal

É de extrema importância entender e estudar qual o intuito da digestão dos alimentos fornecidos ao animal através da dieta balanceada, ou seja, tem como princípio aproveitar eficientemente os nutrientes fornecidos nessa dieta, fisiologicamente falando.

A integridade da estrutura intestinal é a garantia da digestão e absorção dos nutrientes dos leitões (TANG et al., 2022a). A morfologia intestinal, incluindo a altura das vilosidades, a profundidade das criptas e a relação entre a altura das vilosidades e a profundidade das criptas refletem a saúde e a capacidade de absorção da função intestinal (TANG; XIONG, 2022). Uma diminuição na altura das vilosidades e na profundidade da cripta significa que a função da mucosa intestinal foi dificultada e a digestão intestinal e a capacidade de absorção foram reduzidas (TANG et al., 2022a).

A digestão dos nutrientes da dieta no trato gastrointestinal de animais não ruminantes pode ser dividida em etapas: digestão mecânica na boca, estômago e intestinos, a digestão enzimática química, que ocorrem principalmente no estômago e no intestino delgado, e a digestão microbiana, que ocorre principalmente no intestino grosso (JI et al., 2022). A eficiência da digestão dos nutrientes é influenciada por fatores como o tipo e a

quantidade dos nutrientes consumidos e a região onde ocorre a digestão (SCHOP, 2020).

Estudos anteriores demonstraram que, sob condições de dieta de baixa proteína, o desempenho de crescimento de suínos e a digestibilidade de nutrientes dos suínos são significativamente reduzidos, mesmo quando o requisito limitante de aminoácidos é atendido pela suplementação de aminoácidos cristalinos (FIGUEROA et al., 2002; POWELL et al., 2011).

A digestibilidade aparente dos nutrientes fornece informações sobre a digestibilidade dos ingredientes da ração pelos animais e também é um importante indicador usado para avaliar o valor nutricional dos ingredientes da ração nas dietas (ZHANG et al., 2022).

As enzimas digestivas no trato digestivo estão envolvidas na regulação do crescimento e desenvolvimento dos animais, pois as enzimas digestivas podem melhorar a eficiência digestiva e, por sua vez, modular o processo de metabolismo de nutrientes (LIU et al., 2021). Portanto, as atividades e a secreção de enzimas digestivas no intestino delgado são parâmetros importantes na avaliação do desenvolvimento intestinal e a capacidade digestiva em leitões desmamados (TANG et al., 2022b; XIONG et al., 2019).

Os leitões desmamados precocemente são facilmente estressados, o que reduz o crescimento e o consumo de ração (CAMPBELL; CRENSHAW; POLO, 2013) e reduz a digestibilidade dos nutrientes através de distúrbios digestivos (WANG et al., 2009).

O trato gastrointestinal (TGI) é o local mais importante para a digestão e absorção de nutrientes e uma importante linha de defesa contra a invasão de bactérias e endotoxinas no lúmen intestinal (TANG et al., 2016, 2021). Desta forma, a absorção de nutrientes está intimamente relacionada com a saúde intestinal, no entanto, o estresse do desmame precoce aumenta a permeabilidade intestinal dos leitões, o que afeta negativamente na absorção de nutrientes (HU et al., 2013). Isso acontece porque os transportadores de nutrientes expressos na membrana apical das células absorptivas intestinais são diretamente expostos a um ambiente bastante alterado pela dieta (LIU et al., 2022).

Inúmeras populações diferentes de microrganismos habitam o trato gastrointestinal de mamíferos e desempenham papéis importantes na regulação da digestão de nutrientes, barreira intestinal, resposta imune, processos endócrinos e outros processos fisiológicos (BEAUMONT et al., 2020; QAMAR et al., 2020; TANG et al., 2021b; ZHOU et al., 2020).

O desmame é um dos eventos mais estressantes na vida do leitão e este período específico também fornece uma janela importante para mudanças na microbiota intestinal

(GERZOVA et al., 2015; KUBASOVA et al., 2018).

Os efeitos negativos do desmame no desenvolvimento das funções intestinais podem ser explicados pelo aumento da apoptose e desequilíbrio da renovação celular, afetando a morfologia intestinal e diminuindo a secreção de enzimas digestivas (TANG et al., 2022).

O desenvolvimento intestinal não está maduro em leitões, assim como o sistema imunológico, o que leva à baixa capacidade de leitões desmamados se adaptarem ao ambiente complexo em que se encontram (SU et al., 2022). Concomitantemente, devido à secreção insuficiente de enzimas digestivas no trato digestivo, os leitões desmamados precocemente não conseguem digerir bem os alimentos sólidos, o que leva à destruição da barreira física intestinal, incluindo a destruição das junções firmes, diminuição da secreção de mucinas, aumento da permeabilidade intestinal e desequilíbrio da microbiota intestinal (PIÉ et al., 2004; WANG et al., 2016a).

Animais desmamados apresentam alterações frequentes na estrutura das vilosidades e criptas, com descamação das células das vilosidades intestinais, hiperplasia das criptas e atrofiada mucosa intestinal, afetando ainda mais a função da barreira da mucosa intestinal e a capacidade digestiva e absorptiva (HEO et al., 2013; QIN et al., 2019; SU et al., 2022; TANG et al., 1999, 2021a).

O estresse do desmame não está apenas intimamente relacionado ao sistema imunológico e às funções da barreira intestinal, mas também pode danificar o sistema oxidativo-antioxidante e causar o estresse oxidativo (AHASAN et al., 2019; ZHU et al., 2012). De fato, o estresse do desmame causa a disbiose da microbiota intestinal e aumenta ainda mais o risco de doenças gastrointestinais em leitões (CHEN et al., 2017; GRESSE et al., 2021).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Comitê de ética e local de experimento

O experimento foi conduzido no laboratório de suinocultura do Departamento de ciência animal do Centro de Ciências Humanas, Sociais e Agrárias da Universidade Federal da Paraíba (CCHSA/UFPB), em Bananeiras-PB. Todos os procedimentos experimentais foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal da Paraíba (CEUA/UFPB), sob protocolo CEUA nº 7991180418, e estão descritos detalhadamente em Bem et al.(2020).

3.2 Animais e instalação

Foram utilizados 32 leitões, desmamados com 21 dias de idade com peso médio inicial $5,159 \text{ kg} \pm 1,919$ e mesma linhagem (Embrapa MS115 X Topigs[®]), provenientes de granja comercial situada no município de Belo Jardim-PE. Os animais foram alojados em gaiolas de creches suspensa com piso plástico vazado contendo bebedouros tipo chupeta, comedouros e sistema de aquecimento por lâmpadas incandescentes de 70 W. Duas vezes ao dia durante o período experimental, registrou-se a temperatura máxima e mínima e a umidade relativa do ar, que foram respectivamente $30,6 \text{ }^{\circ}\text{C} (\pm 0,38)$, $25,4 \text{ }^{\circ}\text{C} (\pm 0,56)$ e $78,3\% (\pm 4,69)$.

3.3 Dietas experimentais

Os animais foram distribuídos em delineamento em blocos ao acaso, para controlar diferenças iniciais de peso vivo, e em esquema fatorial 2x2, totalizando quatro dietas de quatro repetições constituída de dois leitões mistos (um macho castrado e uma fêmea). As dietas experimentais a base de milho e farelo de soja foram formuladas para atender as exigências nutricionais de leitões em duas fases (fase I dos 21-32 dias e fase II dos 33-43 dias) pós desmame, conforme recomendações de Rostagno et al. (2017). Nas dietas não foram adicionados antibióticos ou qualquer promotor de crescimento. Em todas as dietas experimentais foram atendidas as exigências mínimas de arginina digestível para leitões desmamados e, para tanto, utilizou-se L-arginina. O produto lácteo utilizado para compor as dietas experimentais foi o leite em pó integral. As dietas experimentais estão descritas a seguir:

DS - Dieta basal composta por milho e farelo de soja.

DSA – Dieta basal suplementada com L-Arginina on top, 27% acima do recomendado por Rostagno et al. (2017).

DL- Dieta basal contendo leite em pó.

DLA- Dieta basal contendo leite em pó e suplementada on top com L-Arginina.

Tabela 1 – Composição alimentar e nutricional das dietas para leitões, na fase I dos 21-32 dias e fase II dos 33 aos 43 dias

Composição	Dietas Experimentais							
	Fase I dos 21-32 dias				Fase II dos 33-43 dias			
	DS	DSA	DL	DLA	DS	DSA	DL	DLA
Milho Grão 8,8%	54,69	54,69	54,79	54,06	60,00	60,00	60,00	60,00
F. de Soja, 45%	34,08	34,08	29,17	29,32	29,73	29,73	26,31	26,31
Óleo de soja	5,00	5,00	0,97	1,21	4,22	4,22	1,42	1,42
Leite pó integral	-	-	10,00	10,00	-	-	7,00	7,00
Fosfato Bicálcico	2,39	2,39	2,11	2,11	2,16	2,16	1,97	1,97
Calcário Calcítico	0,91	0,91	0,88	0,88	0,84	0,84	0,82	0,82
L-Arginina	0,18	0,60	0,26	0,60	0,19	0,60	0,25	0,60
L-Lisina	0,62	0,62	0,54	0,54	0,61	0,61	0,56	0,56
DL-Metionina	0,24	0,24	0,22	0,22	0,22	0,22	0,20	0,20
L-Treonina	0,33	0,33	0,30	0,30	0,31	0,31	0,29	0,29
L-Triptofano	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
L-valina	0,14	0,14	0,09	0,09	0,14	0,14	0,10	0,10
Suplemento mineral ¹	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Suplemento vitamínico ²	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Sal Comum	0,31	0,31	0,19	0,19	0,24	0,24	0,15	0,15
BHT	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Inerte ³	0,62	0,20	0,00	0,00	0,85	0,45	0,45	0,10
Total (kg)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Composição química calculada								
Proteína bruta %	21,42	21,42	21,42	21,42	19,87	19,87	19,87	19,87
Energia met. kcal/kg	3400,0	3400,0	3400,0	3400,0	3375,0	3375,0	3375,0	3375,0
Met + Cis dig. %	0,81	0,81	0,81	0,81	0,75	0,75	0,75	0,75
Lis dig. %	1,45	1,45	1,45	1,45	1,35	1,35	1,35	1,35
Treo dig. %	0,97	0,97	0,97	0,97	0,90	0,90	0,90	0,90
Val dig. %	1,00	1,00	1,00	1,00	0,93	0,93	0,93	0,93
Trip dig. %	0,28	0,28	0,28	0,28	0,26	0,26	0,26	0,26
Ile dig. %	0,79	0,79	0,82	0,82	0,72	0,72	0,74	0,74
Arg dig. %	1,45	1,84	1,45	1,84	1,35	1,72	1,35	1,72
Leu dig. %	1,58	1,58	0,82	0,82	1,50	1,50	1,56	1,56
Cálcio %	1,07	1,07	1,07	1,07	0,97	0,97	0,97	0,97
Fósforo disp. %	0,53	0,53	0,53	0,53	0,48	0,48	0,48	0,48
Cloro %	0,25	0,25	0,25	0,25	0,21	0,21	0,21	0,21
Potássio %	0,80	0,80	0,83	0,83	0,74	0,74	0,76	0,76
Relação aminocídica calculada								
Lis dig. %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Met + Cis dig. %	56,00	56,00	56,00	56,00	56,00	56,00	56,00	56,00
Treo dig. %	66,98	66,98	66,98	66,98	67,01	66,98	66,98	66,98
Trip dig. %	19,02	19,02	19,02	19,02	19,01	19,02	19,02	19,02
Arg dig. %	100,00	126,80	100,00	126,80	100,00	128,00	100,00	128,00
Val dig. %	68,98	68,98	68,98	68,98	69,01	68,98	68,98	68,98
Ile dig. %	54,37	54,37	56,16	56,16	53,56	54,37	54,90	56,16
Leu dig. %	109,09	109,09	56,16	56,16	111,21	109,09	115,60	56,16

¹Suplemento mineral: Iodo – 140 µg; Selênio – 300 µg; Manganês – 10 mg; Zinco – 100 mg; Cobre – 10 mg; Ferro – 99 mg. ²Suplemento Vitamínico: Vit. A – 4.000 U.I.; Vit. D3 – 220 U.I.; Vit. E – 22 mg; Vit. K – 0,5 mg; Vit B2 – 3,75 mg; Vit. B12 – 20 mcg; Pantotenato de cálcio – 12 mg; Niacina – 20 mg; Colina. ³Areia lavada

3.4 Digestibilidade aparente das dietas

Durante a segunda fase do experimento, foi realizada a avaliação biológica das dietas, utilizando o método de coleta parcial das fezes. Para avaliação da digestibilidade, foram adicionadas às dietas 1% de Celite® como fonte de cinza insolúvel em ácido (CIA) em substituição ao inerte. O período experimental teve duração de 7 dias, sendo os três primeiros dias para adaptação dos animais às dietas e fluxo da digesta pelo trato, e os quatro últimos dias para a coleta de fezes diretamente do reto de todos os animais, duas vezes ao dia. As amostras foram então congeladas até análise de composição química.

Ao fim do período experimental, as fezes de cada animal foram descongeladas, homogeneizadas e amostradas. As porções de fezes foram submetidas à pré-secagem, em estufa com circulação de ar forçada a 55° C durante 72 horas, e posteriormente moídas em moinho de facas com peneiras com crivos de 1mm. As amostras de ração foram apenas moídas. Para determinação da CIA, foram utilizados os procedimentos descritos por Carvalho et al. (2013). Nas amostras de fezes e ração, foram realizadas análises de matéria seca (MS), matéria orgânica (MO), proteína bruta (PB) e energia bruta (EB) e, em seguida, foram calculados os coeficientes de digestibilidade conforme descrito por Sakomura & Rostagno (2016).

3.5 Expressão Gênica

Aos 43 dias, foram abatidos 16 leitões, sendo quatro animais de cada tratamento e um de cada parcela. Os animais foram selecionados de acordo como peso vivo, que correspondia ao peso médio mais próximo da parcela. No abate, procedeu-se obedecendo os padrões de abate humanitário, para tanto os animais foram insensibilizados por eletronarcolese, para posterior sangria. Após a sangria foi realizado a abertura da região abdominal para retirada das vísceras e do material a ser coletado, com o auxílio de pinças e bisturi. Foram coletadas amostras de jejuno que foram coletadas e armazenadas a -80° C para posterior análise da expressão gênica por PCR em tempo real.

O RNA foi extraído das amostras de jejuno utilizando o kit Qiagen RNeasy®Mini (Cat. N.74106) e a síntese do cDNA realizada utilizando o kit cDNA High Capacity cDNA Reverse Transcription (Applied Biosystems), de acordo com as recomendações dos fabricantes. A expressão gênica relativa foi determinada através da reação em cadeia de polimerase em tempo real (qPCR), utilizando o SYBR Power SYBR® green Master Mix (Thermo Fisher Scientific, Applied Biosystems) e primers específicos (Tabela 2) para o transportador de aminoácidos catiônicos (CAT1), ocludina (OCLN), proteína de junção firme (TJP2), claudina (CLDN1) e os genes referência beta – actina (BETA) e gliceraldeído 3 fosfato desidrogenase (GAPDH). Os ciclos de qPCR foram realizados em termociclador e a expressão relativa calculada com base no método $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (Pfaffl, 2001), usando os genes referência para normalização da expressão.

Tabela 2 – Genes em estudo e sequência dos primers utilizados na qPCR.

Gene	Primer Direto/ Primers reverso
CAT1	F: CCTGAGCATCTTTGTGAACGTC R: TCAGCATCCACACTGCAAAC
OCN	F: ATGGCTACGGTTATGGCTATGG R: TGCAGCAATGAAGCAGAAGG
TJP2	F: GGCAAGTAAAGATGGCAACCTG R: ACCACGAGCTGCAATTTTCC
CLDN1	F: TTTCCTCAATACAGGAGGGAAGC R: CCCTCTCCCCACATTCGAG
BETA	F: TGTTTCGAGACCTTCAACACG R: ATCCCCAGAGTCCATGACAA
GAPDH	F: ACATGGCCTCCAAGGAGTAAGA R: GATCGAGTTGGGGCTGTGACT

3.6 Análise estatística

A análise dos dados foi realizada utilizando o software estatístico SAS® (OnDemand for Academics). Os pressupostos de normalidade e homogeneidade das variâncias foram examinados utilizando os testes de Shapiro-Wilk e Levene respectivamente. Os dados foram submetidos a análise de variância (ANOVA) por meio do procedimento GLM (General Linear Models). Posteriormente, os fatores isolados e a interação foram comparados pelo teste de Tukey.

4 RESULTADOS

Os resultados dos coeficientes de digestibilidade dos leitões apresentados não interagiram entre nível de arginina digestível e dieta sem e com leite em pó ($P < 0,05$) para nenhuma das variáveis (Tabela 3).

Tabela 3 - Coeficientes de digestibilidade da Matéria Seca (CDMS), da matéria orgânica (CDMO), da proteína (CDP) e da energia (CDE) de leitões desmamados alimentados com dietas contendo nível recomendado ou suplementada on top com L-arginina, contendo ou não leite em pó.

Variáveis	CDMS, %	CDMO, %	CDP, %	CDE, %
Dieta				
Sem leite em pó	78,25B	81,02B	73,00B	76,71B
Com leite em pó	82,13A	85,01A	79,21A	82,16A
Arginina				
Recomendado	81,77A	84,56	77,56	81,04
On top	78,61B	81,46	74,65	77,83
Valor de P				
Dieta	0,02	0,02	0,01	0,02
Arginina	0,05	0,06	0,15	0,14
Dieta x Arginina	0,74	0,50	0,38	0,33
EPM	0,922	0,955	1,330	1,242

Dentro de cada fator principal, médias seguidas por letras diferentes são pelo Teste de Tukey ao nível de 5% de probabilidade.

A dieta com leite em pó aumentou os coeficientes de digestibilidade de matéria seca, matéria orgânica, proteína e energia (Tabela 3).

A suplementação on top com L-Arginina diminuiu o coeficiente de digestibilidade de matéria seca, mas não teve efeito sobre os coeficientes de digestibilidade de matéria orgânica, proteína e energia (Tabela 3).

Não houve interação entre tipo de dieta e suplementação com arginina sobre níveis dos nutrientes digestíveis (Tabela 4), exceto para energia digestível (Tabela 5).

Tabela 4- Matéria orgânica digestível (MOD), proteína digestível (PD), nitrogênio retido (NR) e nitrogênio excretado (NE) em dietas contendo ou não leite em pó para leitões desmamados e suplementadas on top ou não com arginina.

Variáveis	MOD, %	PD, %	NR, %	NE, %
Dieta				
Sem leite em pó	76,53B	14,50B	77,80B	0,76A
Com leite em pó	80,50A	15,74A	82,53A	0,60B
Arginina				
Recomendado	80,08A	15,41	81,24	0,64
On top	76,95B	14,83	79,09	0,72
Valor de P				
Dieta	0,016	0,008	0,005	0,005
Arginina	0,045	0,148	0,123	0,123
Dieta x Arginina	0,380	0,381	0,471	0,471
EPM	0,933	0,264	0,994	0,034

* DS - Dieta basal composta por milho e farelo de soja; DSA – Dieta basal suplementada com L-Arginina on top, 27% acima do recomendado por Rostagno et al. (2017); DL- Dieta basal contendo leite em pó; DLA- Dieta basal contendo leite em pó e suplementada on top com L-Arginina.

Dentro de cada fator principal, médias seguidas por letras diferentes são pelo Teste de Tukey ao nível de 5% de probabilidade.

Desta forma, os resultados de matéria orgânica digestível, proteína digestível, nitrogênio retido e nitrogênio excretado estão apresentados isoladamente para efeito da dieta e da suplementação. Os efeitos combinados de dieta e suplementação estão apresentados para energia digestível (Tabela 5).

A dieta com leite em pó aumentou os níveis de matéria orgânica digestível, proteína digestível e nitrogênio retido, e diminuiu os níveis de nitrogênio excretado (Tabela 4).

A suplementação on top com L-Arginina não teve efeito sobre as variáveis proteína digestível, nitrogênio retido e nitrogênio excretado. A matéria orgânica digestível diminuiu com a suplementação da dieta com arginina (Tabela 4).

Para os níveis de energia digestível, dietas com e sem leite em pó não foram diferentes (DS=DL e DSA=DLA). Por outro lado, a suplementação on top com L-Arginina diminuiu a energia digestível da dieta apenas quando esta não continha leite em pó; a suplementação não teve efeito sobre a energia digestível da dieta em animais alimentados com leite em pó (Tabela 5).

Tabela 5 - Energia digestível (ED, %) da dieta contendo ou não leite em pó, suplementadas on top ou não com L-arginina em leitões desmamados

	Leite em pó	Nível de arginina			Valor de P			EPM
		Recomendado	On top	<i>Média</i>	Leite	Arg	L x A	
ED	Sem	3069,49Aa	2828,13Ab	2948,81	0,003	0,498	0,040	59,6
	Com	3203,07Aa	3334,81Aa	3268,94				
	<i>Média</i>	3136,28	3081,47					

Na coluna, letras maiúsculas comparam valores entre dietas sem o leite em pó e com o leite em pó; na linha, letras minúsculas comparam valores entre dietas com nível recomendado ou on top de L-Arginina.

4.1 Expressão Gênica

A expressão dos genes de barreira intestinal Claudina (CLDN1), Ocludina (OCL1) e proteína de junção firme (TJP2) está mostrada nas Figuras 1, 2 e 3.

Não houve interação entre os fatores e não houve efeito isolado da L-arginina sobre a expressão do gene de barreira intestinal CLDN1. Por outro lado, na presença do leite em pó, houve maiorexpressão deste gene (Figura 1).

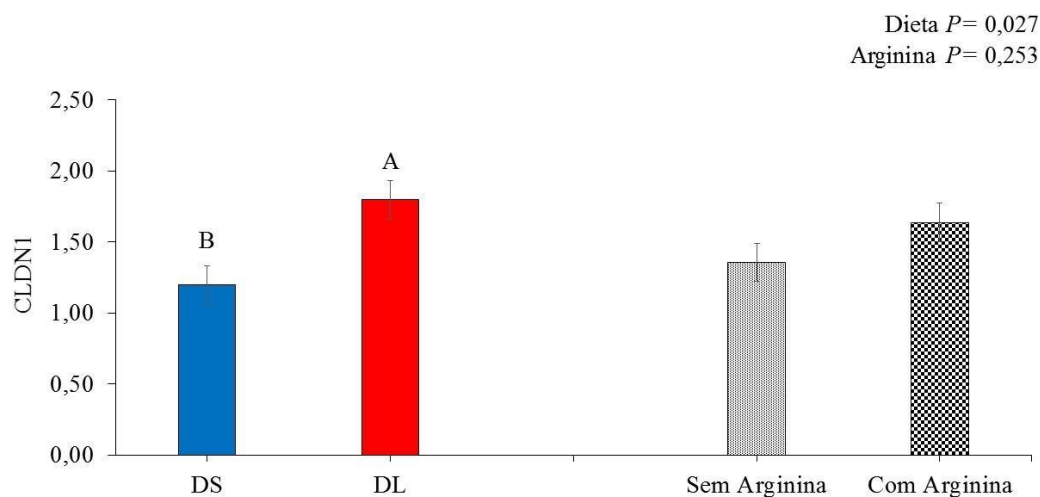


Figura 1: Expressão do gene Claudina (CLDN1) no jejuno de leitões desmamados recebendo dietas suplementadas com L-arginina contendo ou não leite em pó.

Houve efeito da dieta sobre a expressão do gene de barreira intestinal OCL1, mas não houve efeito da L-arginina ou interação dos fatores (Figura 2). Como ocorreu para Claudina 1, houve maior expressão de Ocludina 1 no intestino dos animais alimentados com leite em pó.

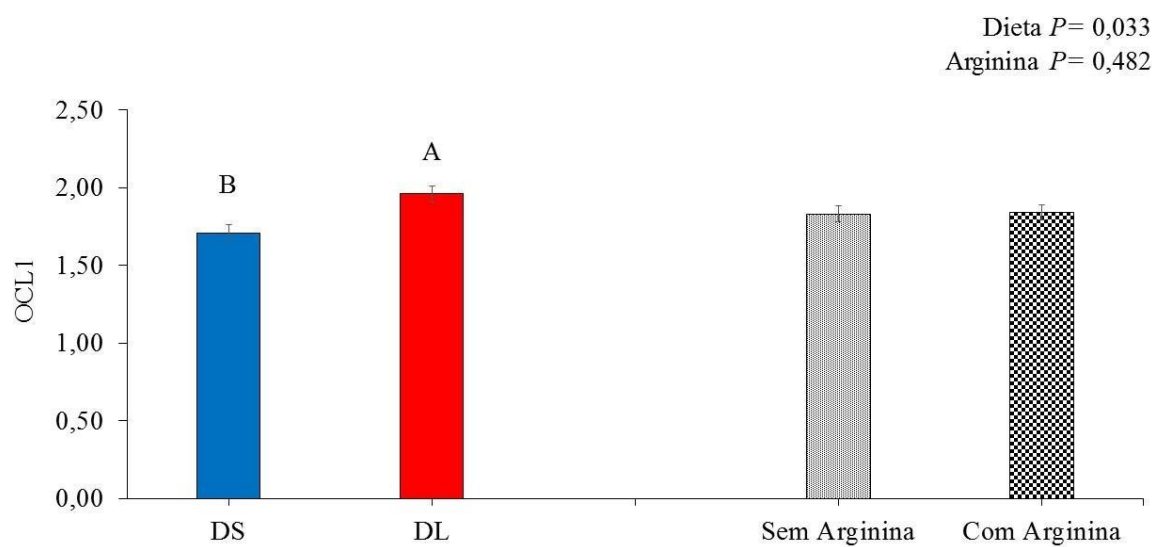


Figura 2: Expressão do gene Ocludina (OCL1) no jejuno de leitões desmamados recebendo dietas contendo ou não leite em pó e suplementadas ou não com arginina.

Efeito da L-arginina sobre a expressão do gene de barreira intestinal TJP2, mas não houve efeito da dieta ou interação dos fatores (Figura 3). Houve maior expressão de TJP2 no intestino dos animais desmamados recebendo suplementação on top de L-arginina, independente da dieta fornecida.

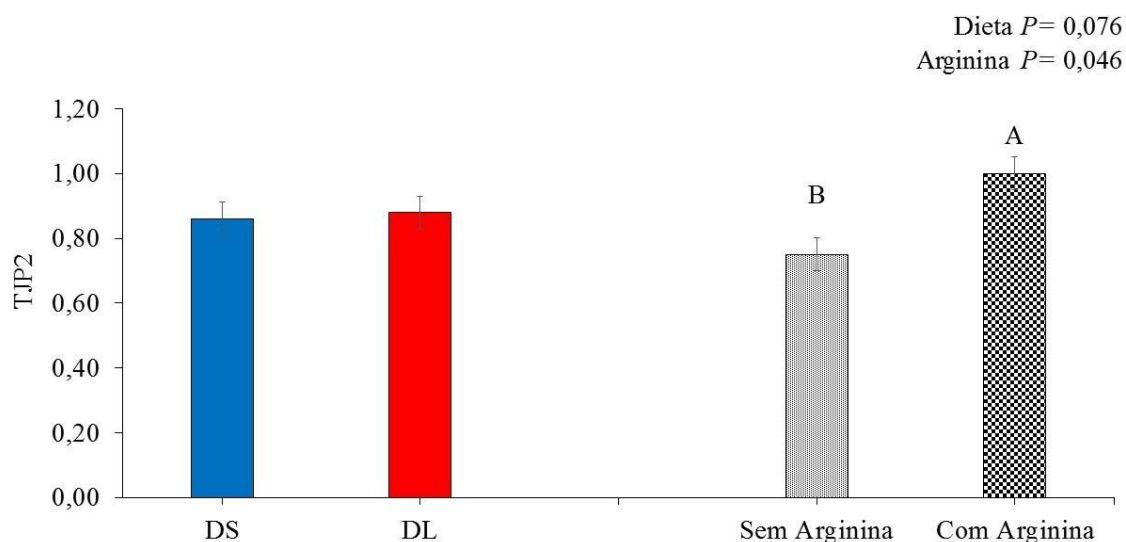


Figura 3: Expressão do gene de junções firmes (TJP2) no jejuno de leitões desmamados recebendo dietas contendo ou não leite em pó e suplementadas on top ou não com arginina.

A expressão do gene de transportador de aminoácidos catiônicos (CAT1) está mostrada na Figura 4. Não houve efeito da dieta ou da suplementação de L-Arginina sobre a expressão do gene do transportador intestinal de aminoácidos catiônicos CAT1 (Figura 4).

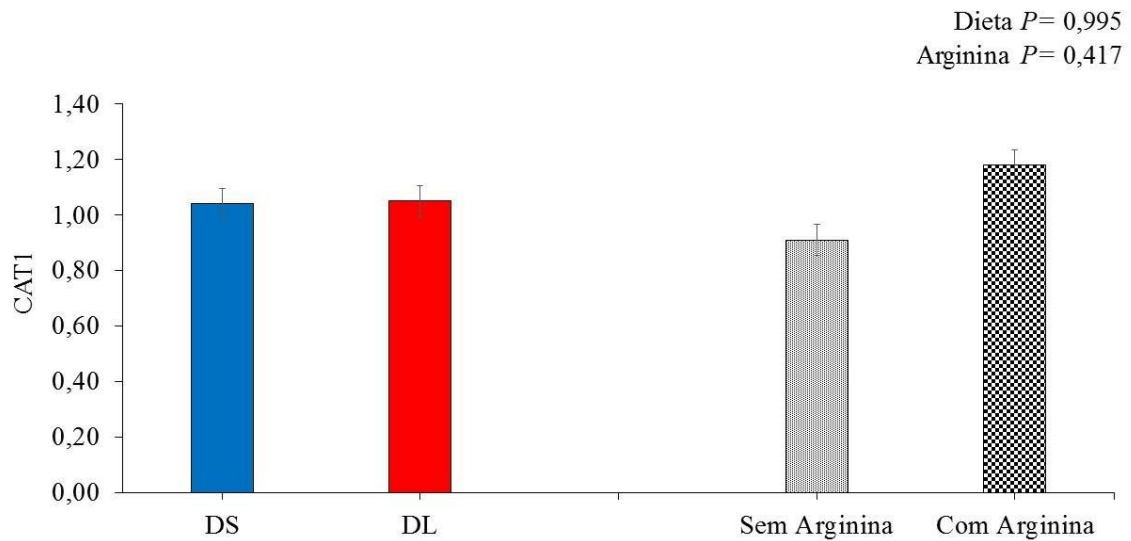


Figura 4: Expressão do gene (CAT1) no jejuno de leitões desmamados recebendo dietas contendo ou não leite em pó e suplementadas on top ou não com arginina.

5 DISCUSSÃO

A digestibilidade dos nutrientes é um fator importante, pois está diretamente relacionado ao melhor aproveitamento da dieta, promovendo melhores resultados de desempenho. Neste estudo, a dieta contendo leite em pó teve maior coeficiente de digestibilidade dos nutrientes e energia digestível (Tabela 3); essa resposta pode estar relacionada ao fato de que os leitões desmamados possuem maior capacidade de digerir leite e derivados de origem animal em detrimento de produtos de origem vegetal, especialmente por ser um leite em pó. Almeida et al. (2021) relataram que o consumo de dieta totalmente à base de grãos reduziu os coeficientes de digestibilidade dos nutrientes, provavelmente devido à baixa atividade de enzimas específicas para degradar ingredientes de origem vegetal. O sistema enzimático para digestão de nutrientes desenvolve até a oitava semana de vida dos leitões. Desta forma, ao desmame, o trato gastrointestinal produz quantidade insuficiente de carboidrases, proteases e outras enzimas que atuam na digestão dos ingredientes que normalmente são utilizados em dietas iniciais no período pós-desmame, especialmente as de origem vegetal (BARBOSA et al., 2007). Os resultados do presente trabalho corroboram com essas observações, uma vez que a dieta basal adicionada com arginina obteve menores valores de coeficiente de digestibilidade da matéria seca, ao contrário da dieta formulada com leite em pó.

Segundo Shi et al. (2019), a suplementação de arginina não teve efeito sobre a digestibilidade total aparente da matéria seca, nitrogênio e energia entre os tratamentos no estudo. Silva et al. (2022) sugeriram que a suplementação dietética de 1% de L-arginina melhorou o crescimento e desenvolvimento do intestino, porém, os autores não apresentaram resultados de digestibilidade de nutrientes.

A arginina poderia influenciar na digestibilidade intestinal através da restauração da integridade e funcionalidade do epitélio intestinal, visto que é precursora para a síntese de algumas poliaminas, óxido nítrico e creatina (WU et al., 2009). As poliaminas estimulam a proliferação de células intestinais (TIMMONS, 2013), o óxido nítrico estimula a dilatação dos vasos sanguíneos (VALLANCE; HINGORANI, 1999) e a creatina funciona como um antioxidante (LAWLER et al., 2002). Portanto, poderia ser um fator de interferência sobre os enterócitos que são as células mais abundantes nas vilosidades intestinais e que são responsáveis pela absorção dos nutrientes (HOOTON et al., 2015). No entanto, a suplementação on top com arginina não melhorou a digestibilidade das dietas.

Ao contrário do que foi observado para a suplementação com arginina, a adição de leite em pó à dieta de leitões desmamados melhorou a digestibilidade de nutrientes (Tabela 4). É possível que a adição do leite em pó tenha resultado em melhor equilíbrio do balanço de nitrogênio no organismo do animal, pois foi observada diminuição dos níveis de nitrogênio

excretado e aumento de todas as demais variáveis. Nesse sentido, a lactose é amplamente utilizada na composição de dietas para leitões logo após o desmame, pois atua na melhoria da aceitabilidade alimentar e aumenta o consumo da dieta, da matéria seca, a digestibilidade do nitrogênio e prontamente fornece energia aos tecidos (MAHAN, 1992; BERTOL; IRINEU; LUDKE, 2000).

O leite em pó é caracterizado por boa composição de aminoácidos e alta digestibilidade. É um componente alimentar ideal para leitões, especialmente após o desmame, pois melhora a aceitação da dieta e promove o desenvolvimento do trato digestivo e saúde dos animais (DE LANGE et al., 2010; LE HUËROU-LURON et al., 2018; VENTE-SPREEUWENBERG et al., 2004).

A dieta com L-arginina diminuiu a matéria orgânica digestível. O aumento dos níveis de arginina pode ter comprometido a captação de outros aminoácidos, considerando-se que há semelhança de estrutura química entre aminoácidos (PEDRAZINI; DA SILVA; GROPPPO, 2022). Visto que foi suplementada de forma on top acima das necessidades. Neste caso, a lisina, que é o aminoácido limitante em suínos e a arginina que é um aminoácido de fundamental importância para os leitões, podem ter competido ou antagonizados suas ações durante o processo de absorção, como descrito por AUSTIC e SCOTT (1975) que relataram interferência da lisina na função e absorção da arginina.

A energia digestível não foi alterada quando as dietas continham leite em pó, mas diminuíram quando houve a adição da arginina na dieta sem o produto de origem animal. São diversos os processos de degradação da arginina, que geram compostos úteis ao organismo (CASTILHA *et al.*, 2014), que pode gerar um maior gasto de energia na sua metabolização, justificando a possível diminuição da energia digestível da dieta sem ingrediente lácteo.

5.1 Expressão Gênica

A expressão dos genes de barreira intestinal está diretamente relacionada à saúde intestinal. É um processo que permite compreender a funcionalidade ou o comprometimento da barreira intestinal através da alteração dos componentes proteicos, tendo em vista que o conhecimento desse aspecto está intimamente relacionado com a permeabilidade do órgão e, consequentemente, a suscetibilidade a diversas patologias (MARCHIANDO; GRAHAM; TURNER, 2010; WANG; JI, 2019). A barreira intestinal pode ser afetada pelo uso de leite em pó e sucedâneos do leite durante o desmame de leitões (BOULDRY et al., 2011; HERING et al., 2011) e também pela composição da dieta (YANG; LIAO, 2019). Neste estudo, a dieta contendo leite em pó resultou em aumento da expressão dos genes CLDN1 e OCL1 (Figura 1 e 2). De forma semelhante, Xiao et al. (2016) observaram que leitões recebendo concentrado

proteico de soro de leite e desafiados com lipopolissacarídeo apresentavam melhor expressão dos genes ocludina 1 (OCL1), claudina 1 (CLDN1) e proteína de junções firmes-1 (TJP-1) do que animais que não receberam o soro de leite. Os componentes da proteína do leite incrementaram parcialmente a função da barreira intestinal, modificando as expressões e funções das claudinas (HERING et al., 2011). Juntamente com as ocludinas e TJP's, integrais da membrana das junções firmes, imprescindível componente da célula que mantém a integridade do tecido e função da barreira intestinal (XIAO et al., 2016).

Em estudo de Degroote *et al.* (2020), foi relatado que houve aumento da expressão gênica da ocludina no jejuno e da claudina-3 no duodeno e jejuno de leitões desmamados aos três dias de idade e alimentados com sucedâneo do leite até três semanas de idade. Foi sugerido que o teor proteico e os níveis de ácidos graxos poli-insaturados do sucedâneo de leite podem ter influenciado na expressão gênica em leitões desmamados precocemente (BOUDRY et al., 2009; DEGROOTE et al., 2020).

No presente estudo, não houve efeito do leite em pó sobre a expressão de TJP-2, porém houve aumento da expressão quando foi feita suplementação com L-arginina (Figura 3). As proteínas de junções firmes (TJP) têm efeito positivo sobre a melhoria do estado imunológico do organismo, uma vez que a função da barreira da mucosa intestinal considerada adequada é dependente dessas proteínas (XIA et al., 2019). A proteína de junções firmes 2 (TJP2) pode também ser denominada zonula occludens 2 (ZO-2) e está envolvida na conexão entre células epiteliais e endoteliais (WANG; JI, 2019). Em estudo anterior, Boudry *et al.* (2011) investigaram a expressão gênica de TJP1 em leitões neonatos alimentados com fórmula de leite com alto teor proteico, adequado teor proteico ou aqueles que foram alimentados com leite materno até os 28 dias de idade. Foi verificado que o uso da fórmula teve efeito trófico sobre a mucosa intestinal em comparação aos animais recebendo leite materno, independentemente do nível de proteína utilizado. Foi também observado que a expressão do gene TJP-1 diminuiu e a permeabilidade intestinal aumentou com o uso da fórmula com alto teor proteico, e que a diminuição da proteína na fórmula restaurou a permeabilidade.

Em achados de Zheng et al. (2018), foi observado aumento na expressão gênica de TJP-1 no jejuno de leitões com baixo peso ao nascer ao serem suplementados com 1,0% de arginina em relação aos animais que não receberam suplementação. Leitões com baixo peso ao nascer ainda detêm pouco desenvolvimento da estrutura do intestino delgado, bem como maior comprometimento da função protetora da barreira intestinal (DE VOS et al., 2014; LESSARD et al., 2018). De fato, em estudo posterior, Zhang et al. (2021) leitões com baixo peso ao nascer apresentaram morfologia intestinal negativamente afetada e com menor expressão dos genes de junções. O fornecimento de 1,0% de L-arginina resultou em regulação positiva da expressão gênica de TJP-1 no jejuno e efeito positivo sobre a morfologia intestinal nestes animais, mas

não em animais com peso ao nascimento normal.

Os aminoácidos são eficientemente absorvidos pelos enterócitos do intestino delgado através de seus transportadores (BRÖER, 2008), como o CAT1 (transportador de aminoácidos catiônicos). Supõe-se que alterações na expressão gênica dos transportadores podem promover melhores resultados de desempenho como consequência de melhor digestão e absorção dos nutrientes. Diferente do resultado encontrado no presente estudo, Xia et al. (2016) observaram aumento significativo na expressão gênica de CAT1 em cultivo celular intestinais de suíno com arginina. De acordo com os mesmos autores, a expressão aumentada de transportadores de aminoácidos resultou na absorção eficaz de aminoácido; foi descoberto que o 0,2 mM arginina melhorou a capacidade de absorção de células IPEC-J2 para aminoácidos essenciais e funcionais (lisina e histidina) em 12 ou 24 h, que foram mediadas por CAT1.

Estudos similares apresentaram expressão negativa de CAT-1, geralmente relacionados ao mecanismo de redução da absorção de quantidades desnecessárias de aminoácidos catiônicos para evitar o custo energético de metabolização ou seu potencial de toxicidade (GARCÍA-VILLALOBOS *et al.*, 2012), ou a provocação de algum estresse metabólico (ZHENG et al., 2017).

6. CONCLUSÃO

A adição de leite em pó na dieta atuou de forma benéfica sobre o intestino de leitões desmamados, pois houve maior expressão de genes relacionados à barreira intestinal e melhor digestibilidade dos nutrientes e energia. A adição de L- arginina aumentou a expressão do gene da proteína 2 de junção firme no epitélio jejunal de leitões desmamados, porém não resultou em melhor digestibilidade de matéria seca e de nutrientes.

REFERÊNCIAS

- AHASAN, A. S. M. L.; INVERNIZZI, G.; FARINA, G.; PILOTTO, A.; BARBÉ, F.; BONTEMPO, V.; ROSSI, R.; BELLAGAMBA, F.; LECCHI, C.; SAVOINI, G.; AGAZZI, A. The effects of superoxide dismutase-rich melon pulp concentrate on inflammation, antioxidant status and growth performance of challenged post-weaning piglets. **Animal**, v. 13, n. 1, p. 136–143, 2019.
- ALMEIDA, J. M. dos S.; PASCOAL, L. A. F.; DE ALMEIDA, J. L. S.; GUERRA, R. R.; DA SILVA, J. H. V.; DA SILVA, D. R. P.; NETO, M. R. S.; MARTINS, T. D. D. Effects of dietary L-glutamine and glutamic acid combination, and whey powder on the performance and nutrient digestion in weaned piglets fed grain-based diets. **Animal Bioscience**, v. 34, n. 12, p. 1963–1973, 2021.
- ALMEIDA, J. M. S. **L-GLUTAMINA + L-ÁCIDO GLUTÂMICO EM DIETAS CONTENDO OU NÃO PRODUTO LÁCTEO PARA LEITÕES DESMAMADOS**. 2018. UFPB, 2018. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-76887-8><http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-93594-2><http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-409517-5.00007-3><http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2015.06.018><http://dx.doi.org/10.1038/s41559-019-0877-3><http://dx.doi.org/10.1016/j.livsci.2010.04.018>>.
- AMDI, C.; PEDERSEN, M. L. M.; KLAABORG, J.; MYHILL, L. J.; ENGELSMANN, M. N.; WILLIAMS, A. R.; THYMAN, T. Pre-weaning adaptation responses in piglets fed milk replacer with gradually increasing amounts of wheat. **British Journal of Nutrition**, v. 126, n. 3, p. 375–382, 2021.
- ARAÚJO, W. A. G.; FERREIRA, A. S.; RENAUDEAU, D.; BRUSTOLINI, P. C.; SILVA, B. A. N. Effects of diet protein source on the behavior of piglets after weaning. **Livestock Science**, v. 132, n. 1–3, p. 35–40, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.livsci.2010.04.018>>.
- AUSTIC, R. E.; SCOTT, R. L. Involvement of food intake in the lysine arginine antagonism in chicks. **Journal of Nutrition**, v. 105, n. 9, p. 1122–1131, 1975.
- BARBOSA, F. F.; FERREIRA, A. S.; GATTÁS, G.; SILVA, F. C. de O.; DONZELE, J. L.; LOPES, D. C. Níveis de plasma sanguíneo em pó em dietas para leitões desmamados aos 21 dias de idade. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 37, n. 2, p. 278–285, 2007.
- BAREKATAIN, R.; CHRYSTAL, P. V.; HOWARTH, G. S.; MCLAUGHLAN, C. J.; GILANI, S.; NATTRASS, G. S. Performance , intestinal permeability , and gene expression of selected tight junction proteins in broiler chickens fed reduced protein diets supplemented with arginine , glutamine , and glycine subjected to a leaky gut model. 2019.
- BEAUMONT, M.; PAËS, C.; MUSSARD, E.; KNUDSEN, C.; CAUQUIL, L.; AYMARD, P.; BARILLY, C.; GABINAUD, B.; ZEMB, O.; FOURRE, S.; GAUTIER, R.; LENCINA, C.; EUTAMÈNE, H.; THEODOROU, V.; CANLET, C.; COMBES, S. Gut microbiota derived metabolites contribute to intestinal barrier maturation at the suckling-to-weaning transition. **Gut Microbes**, v. 11, n. 5, p. 1268–1286, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1747335>>.
- BEM, F. A. M.; PASCOAL, L. A. F.; DA SILVA, J. H. V.; MARTINS, T. D. D.; GUERRA, R. R.; DE ALMEIDA, J. L. S.; ALMEIDA, J. M. S.; BATISTA, J. M. M. Supplementation of diets for piglets with L-Arginine and powdered whole milk. **Arquivos Brasileiros de**

Psicologia, v. 50, n. 6, p. 863–873, 2020.

BEN, Y.; FU, C.; HU, M.; LIU, L.; WONG, M. H.; ZHENG, C. Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment: A review. **Environmental Research**, v. 169, n. November 2018, p. 483–493, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.11.040>>.

BERTOL, T. M.; IRINEU, J.; LUDKE, J. V. Dietary Lactose Levels for Weaning Pigs. **Revista brasileira de zootecnia**, v. 29, n. 5, p. 1387–1393, 2000.

BOUDRY, G.; DOUARD, V.; MOUROT, J.; LALLÈS, J.-P.; LE HUËROU-LURON, I. Linseed Oil in the Maternal Diet during Gestation and Lactation Modifies Fatty Acid Composition, Mucosal Architecture, and Mast Cell Regulation of the Ileal Barrier in Piglets. **The Journal of Nutrition**, v. 139, n. 6, p. 1110–1117, jun. 2009.

BOUDRY, G.; MORISE, A.; SEVE, B.; LE HUËROU-LURON, I. Effect of Milk Formula Protein Content on Intestinal Barrier Function in a Porcine Model of LBW Neonates. **Pediatric Research**, v. 69, n. 1, p. 4–9, jan. 2011.

BRÖER, S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. **Physiological Reviews**, v. 88, n. 1, p. 249–286, 2008.

BRUININX, E. M. A. M.; BINNENDIJK, G. P.; PEET-SCHWERING, C. M. C. van der; SCHRAMA, J. W.; HARTOG, L. A. den; EVERTS, H.; BEYNEN, A. C. Effect of creep feed consumption on individual feed intake characteristics and performance of group-housed weanling pigs. **Journal of Animal Science**, v. 86, n. 11, p. 2990–2997, 2008.

CABRERA, R. A.; BOYD, R. D.; JUNGST, S. B.; WILSON, E. R.; JOHNSTON, M. E.; VIGNES, J. L.; ODLE, J. Impact of lactation length and piglet weaning weight on long-term growth and viability of progeny. **Journal of Animal Science**, v. 88, n. 7, p. 2265–2276, 2010.

CAMPBELL, J. M.; CRENSHAW, J. D.; POLO, J. The biological stress of early weaned piglets. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 4, n. 1, p. 2–5, 2013.

CASTILHA, L. D.; POZZA, P. C.; COSTA, P. B.; SILVA, Y. L.; NUNES, R. V.; NEUMANN, M. E. Metabolismo e Importância da Arginina na Nutrição de Suínos. **Scientia Agraria Paranaensis**, v. 13, n. 1, p. 10–21, 2014.

CHE, D.; ADAMS, S.; ZHAO, B.; QIN, G.; JIANG, H. Effects of Dietary L-arginine Supplementation from Conception to Post- Weaning in Piglets. **Current Protein & Peptide Science**, v. 20, n. 7, p. 736–749, 2019.

CHEN, L.; XU, Y.; CHEN, X.; FANG, C.; ZHAO, L.; CHEN, F. The maturing development of gut microbiota in commercial piglets during the weaning transition. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, n. SEP, p. 1–13, 2017.

COBURN, L. A.; GONG, X.; SINGH, K.; ASIM, M.; SCULL, B. P.; ALLAMAN, M. M.; WILLIAMS, C. S.; ROSEN, M. J.; WASHINGTON, M. K.; BARRY, D. P.; PIAZUELO, M. B.; CASERO, R. A.; CHATURVEDI, R.; ZHAO, Z.; WILSON, K. T. L-arginine supplementation improves responses to injury and inflammation in dextran sulfate sodium colitis. **PLoS ONE**, v. 7, n. 3, 2012.

COLSON, V.; ORGEUR, P.; FOURY, A.; MORMÈDE, P. Consequences of weaning piglets at 21 and 28 days on growth, behaviour and hormonal responses. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 98, n. 1–2, p. 70–88, 2006.

- D'MELLO, J. P. F. **Amino acids in animal nutrition**. 2. ed. Edinburgh, UK: CABI, 2003. v. 43515 p.
- DE LANGE, C. F. M.; PLUSKE, J.; GONG, J.; NYACHOTI, C. M. Strategic use of feed ingredients and feed additives to stimulate gut health and development in young pigs. **Livestock Science**, v. 134, n. 1–3, p. 124–134, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.livsci.2010.06.117>>.
- DE VOS, M.; CHE, L.; HUYGELEN, V.; WILLEMEN, S.; MICHIELS, J.; VAN CRUCHTEN, S.; VAN GINNEKEN, C. Nutritional interventions to prevent and rear low-birthweight piglets. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 98, n. 4, p. 609–619, ago. 2014.
- DEGROOTE, J.; VERGAUWEN, H.; WANG, W.; VAN GINNEKEN, C.; DE SMET, S.; MICHIELS, J. Changes of the glutathione redox system during the weaning transition in piglets, in relation to small intestinal morphology and barrier function. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 11, n. 1, p. 45, dez. 2020.
- DIDELIJA, I. C.; MOHAMMAD, M. A.; MARINI, J. C. Ablation of arginase II spares arginine and abolishes the arginine requirement for growth in male mice. **Journal of Nutrition**, v. 147, n. 8, p. 1510–1516, 2017.
- DONG, G. Z.; PLUSKE, J. Rt. L. F. I. in N. P. : P. and P. S. The Low Feed Intake in Newly-weaned Pigs : Problems and Possible Solutions. **animal Sci**, v. 20, n. 3, p. 440–452, 2007.
- ERTL, P.; KNAUS, W.; ZOLLITSCH, W. An approach to including protein quality when assessing the net contribution of livestock to human food supply. **Animal**, v. 10, n. 11, p. 1883–1889, 2016.
- FAN, J.; MENG, Q.; GUO, G.; XIE, Y.; LI, X.; XIU, Y.; LI, T.; MA, L. Effects of early enteral nutrition supplemented with arginine on intestinal mucosal immunity in severely burned mice. **Clinical Nutrition**, v. 29, n. 1, p. 124–130, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2009.07.005>>.
- FIGUEROA, J. L.; LEWIS, A. J.; MILLER, P. S.; FISCHER, R. L.; GÓMEZ, R. S.; DIEDRICHSEN, R. M. Nitrogen metabolism and growth performance of gilts fed standard corn-soybean meal diets or low-crude protein, amino acid-supplemented diets. **Journal of Animal Science**, v. 80, n. 11, p. 2911–2919, 2002.
- FOXCROFT, G. R.; DIXON, W. T.; NOVAK, S.; PUTMAN, C. T.; TOWN, S. C.; VINSKY, M. D. The biological basis for prenatal programming of postnatal performance in pigs. **Journal of animal science**, v. 84 Suppl, p. 105–112, 2006.
- GARCÍA-VILLALOBOS, H.; MORALES-TREJO, A.; ARAIZA-PIÑA, B. A.; HTOO, J. K.; CERVANTES-RAMÍREZ, M. Effects of dietary protein and amino acid levels on the expression of selected cationic amino acid transporters and serum amino acid concentration in growing pigs. **Archives of Animal Nutrition**, v. 66, n. 4, p. 257–270, 2012.
- GERZOVA, L.; BABAK, V.; SEDLAR, K.; FALDYNNOVA, M.; VIDENSKA, P.; CEJKOVA, D.; JENSEN, A. N.; DENIS, M.; KEROUANTON, A.; RICCI, A.; CIBIN, V.; ÖSTERBERG, J.; RYCHLIK, I. Characterization of antibiotic resistance gene abundance and microbiota composition in feces of organic and conventional pigs from four EU countries. **PLoS ONE**, v. 10, n. 7, p. 1–10, 2015.
- GRESSE, R.; CHAUCHEYRAS-DURAND, F.; DENIS, S.; BEAUMONT, M.; VAN DE

- WIELE, T.; FORANO, E.; BLANQUET-DIOT, S. Weaning-associated feed deprivation stress causes microbiota disruptions in a novel mucin-containing in vitro model of the piglet colon (MPigut-IVM). **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 12, n. 1, p. 1–23, 2021.
- GRESSE, R.; CHAUCHEYRAS-DURAND, F.; FLEURY, M. A.; WIELE, T. Van De; FORANO, E.; BLANQUET-DIOT, S. Gut Microbiota Dysbiosis in Postweaning Piglets : Understanding the Keys to Health. v. 25, n. 10, 2017.
- HEO, J. M.; OPAPEJU, F. O.; PLUSKE, J. R.; KIM, J. C.; HAMPSON, D. J.; NYACHOTI, C. M. Gastrointestinal health and function in weaned pigs : a review of feeding strategies to control post-weaning diarrhoea without using in-feed antimicrobial compounds. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 97, p. 207–237, 2013.
- HERING, N. A.; ANDRES, S.; FROMM, A.; VAN TOL, E. A.; AMASHEH, M.; MANKERTZ, J.; FROMM, M.; SCHULZKE, J. D. Transforming Growth Factor- β , a Whey Protein Component, Strengthens the Intestinal Barrier by Upregulating Claudin-4 in HT-29/B6 Cells^{1,2}. **The Journal of Nutrition**, v. 141, n. 5, p. 783–789, maio 2011.
- HOOTON, D.; LENTLE, R.; MONRO, J.; WICKHAM, M.; SIMPSON, R. The secretion and action of brush border enzymes in the mammalian small intestine. **Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology**, v. 168, p. 59–118, 2015.
- HÖTZEL, M. J.; DE SOUZA, G. P. P.; COSTA, O. A. D.; MACHADO FILHO, L. C. P. Disentangling the effects of weaning stressors on piglets' behaviour and feed intake: Changing the housing and social environment. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 135, n. 1–2, p. 44–50, 2011.
- HOU, Y.; HU, S.; JIA, S.; NAWARATNA, G.; CHE, D.; WANG, F.; BAZER, F. W.; WU, G. Whole-body synthesis of l-homoarginine in pigs and rats supplemented with l-arginine. **Amino Acids**, v. 48, n. 4, p. 993–1001, 2016.
- HOU, Y.; YIN, Y.; WU, G. Dietary essentiality of “nutritionally non-essential amino acids” for animals and humans. **Experimental Biology and Medicine**, v. 240, n. 8, p. 997–1007, 2015.
- HU, C. H.; XIAO, K.; LUAN, Z. S.; SONG, J. Early weaning increases intestinal permeability , alters expression of cytokine and tight junction proteins , and activates mitogen-activated protein kinases in pigs 1. n. March, p. 1094–1101, 2013.
- HUTING, A. M. S.; MIDDELKOOP, A.; GUAN, X.; MOLIST, F. Using Nutritional Strategies to Shape the Gastro-Intestinal Tracts of Suckling and Weaned Piglets. **Animals**, 2021.
- JI, H.; HU, J.; ZUO, S.; ZHANG, S.; LI, M.; NIE, S. In vitro gastrointestinal digestion and fermentation models and their applications in food carbohydrates. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 62, n. 19, p. 5349–5371, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1884841>>.
- KIM, K.; SONG, M.; LIU, Y.; JI, P. Enterotoxigenic Escherichia coli infection of weaned pigs: Intestinal challenges and nutritional intervention to enhance disease resistance. **Frontiers in Immunology**, v. 13, n. August, p. 1–15, 2022.
- KUBASOVA, T.; DAVIDOVA-GERZOVA, L.; BABAK, V.; CEJKOVA, D.; MONTAGNE, L.; LE-FLOC'H, N.; RYCHLIK, I. Effects of host genetics and environmental

conditions on fecal microbiota composition of pigs. **PLoS ONE**, v. 13, n. 8, p. 1–11, 2018.

LAWLER, J. M.; BARNES, W. S.; WU, G.; SONG, W.; DEMAREE, S. Direct antioxidant properties of creatine. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 290, n. 1, p. 47–52, 2002.

LE HUËROU-LURON, I.; BOUZERZOUR, K.; FERRET-BERNARD, S.; MÉNARD, O.; LE NORMAND, L.; PERRIER, C.; LE BOURGOT, C.; JARDIN, J.; BOURLIEU, C.; CARTON, T.; LE RUYET, P.; CUINET, I.; BONHOMME, C.; DUPONT, D. A mixture of milk and vegetable lipids in infant formula changes gut digestion, mucosal immunity and microbiota composition in neonatal piglets. **European Journal of Nutrition**, v. 57, n. 2, p. 463–476, 2018.

LESSARD, M.; BLAIS, M.; BEAUDOIN, F.; DESCHENE, K.; VERSO, L. Lo; BISSONNETTE, N.; LAUZON, K.; GUAY, F. Piglet weight gain during the first two weeks of lactation influences the immune system development. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 206, p. 25–34, dez. 2018.

LIANG, M.; WANG, Z.; LI, H.; CAI, L.; PAN, J.; HE, H.; WU, Q.; TANG, Y.; MA, J.; YANG, L. L-Arginine induces antioxidant response to prevent oxidative stress via stimulation of glutathione synthesis and activation of Nrf2 pathway. **Food and Chemical Toxicology**, v. 115, n. January, p. 315–328, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.03.029>>.

LIN, A.; YAN, X.; WANG, H.; SU, Y.; ZHU, W. Effects of lactic acid bacteria-fermented formula milk supplementation on ileal microbiota, transcriptomic profile, and mucosal immunity in weaned piglets. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 13, n. 1, p. 1–14, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s40104-022-00762-8>>.

LIU, X.; HUANG, X.; FU, Y.; WANG, Y.; LU, Z. The Positive Effects of Exogenous Pancreatin on Growth Performance, Nutrient Digestion and Absorption, and Intestinal Microbiota in Piglets. **Frontiers in Physiology**, v. 13, n. August, p. 1–11, 2022.

LIU, X.; LYU, W.; LIU, L.; LV, K.; ZHENG, F.; WANG, Y.; CHEN, J.; DAI, B.; YANG, H.; XIAO, Y. Comparison of Digestive Enzyme Activities and Expression of Small Intestinal Transporter Genes in Jinhua and Landrace Pigs. **Frontiers in Physiology**, v. 12, n. June, p. 1–9, 2021.

LIU, Y.; WANG, X.; HOU, Y.; YIN, Y.; QIU, Y.; WU, G.; HU, C. A. A. Roles of amino acids in preventing and treating intestinal diseases: recent studies with pig models. **Amino Acids**, v. 49, n. 8, p. 1277–1291, 2017.

LUCHTENBERG, R. **CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE MICROPARTÍCULAS CARREGADAS DE ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA OBTIDAS POR SPRAY DRYING**. 2014. UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA CENTRO, 2014.

LUISE, D.; LE SCIELLOUR, M.; BUCHET, A.; RESMOND, R.; CLEMENT, C.; ROSSIGNOL, M. N.; JARDET, D.; ZEMB, O.; BELLOC, C.; MERLOT, E. The fecal microbiota of piglets during weaning transition and its association with piglet growth across various farm environments. **PLoS ONE**, v. 16, n. 4 April 2021, p. 1–20, 2021.

MAHAN, D. C. Efficacy of dried whey and its lactalbumin and lactose components at two dietary lysine levels on postweaning pig performance and nitrogen balance. **Journal of animal science**, v. 70, n. 7, p. 2182–2187, 1992.

MARCHIANDO, A. M.; GRAHAM, W. V.; TURNER, J. R. Epithelial barriers in homeostasis and disease. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 5, p. 119–144, 2010.

MIGLIAVACCA. **Microencapsulação de gordura de coco com soro de leite para aplicação em ração de suínos**. 2019. Universidade de Passo Fundo, 2019.

MOESER, A. J.; POHL, C. S.; RAJPUT, M. Weaning stress and gastrointestinal barrier development: Implications for lifelong gut health in pigs. **Animal Nutrition**, v. 3, n. 4, p. 313–321, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.aninu.2017.06.003>>.

MONTAGNE, L.; BOUNDRY, G.; FAVIER, C.; LE HUEROU-LURON, I.; LALLÈS, J. P.; SÈVE, B. Main intestinal markers associated with the changes in gut architecture and function in piglets after weaning. **British Journal of Nutrition**, v. 97, n. 1, p. 45–57, 2007.

MORI, M.; GOTOH, T.; NAGASAKI, A.; TAKIGUCHI, M.; MIYANAKA, K. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. **Pathophysiology**, v. 5, p. 60, 1998.

MOU, Q.; YANG, H. S.; YIN, Y. L.; HUANG, P. F. Amino acids influencing intestinal development and health of the piglets. **Animals**, v. 9, n. 6, 2019.

OTANI, L.; MORI, T.; KOYAMA, A.; TAKAHASHI, S. I.; KATO, H. Supplemental arginine above the requirement during suckling causes obesity and insulin resistance in rats. **Nutrition Research**, v. 36, n. 6, p. 575–585, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2016.01.007>>.

PEDRAZINI, M. C.; DA SILVA, M. H.; GROPPPO, F. C. L-lysine: Its antagonism with L-arginine in controlling viral infection. Narrative literature review. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 88, n. 11, p. 4708–4723, 2022.

PIÉ, S.; LALLÈS, J. P.; BLAZY, F.; LAFFITTE, J.; SÈVE, B.; OSWALD, I. P. Weaning Is Associated with an Upregulation of Expression of Inflammatory Cytokines in the Intestine of Piglets. **Journal of Nutrition**, v. 134, n. 3, p. 641–647, 2004.

PLUSKE, J. R.; TURPIN, D. L.; KIM, J. C. Gastrointestinal tract (gut) health in the young pig. **Animal Nutrition**, v. 4, n. 2, p. 187–196, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.aninu.2017.12.004>>.

POWELL, S.; BIDNER, T. D.; PAYNE, R. L.; SOUTHERN, L. L. Growth performance of 20- to 50-kilogram pigs fed low-crude-protein diets supplemented with histidine, cystine, glycine, glutamic acid, or arginine. **Journal of Animal Science**, v. 89, n. 11, p. 3643–3650, 2011.

QAMAR, A.; WAHEED, J.; HAMZA, A.; MOHYUDDIN, S. G.; LU, Z.; NAMULA, Z.; CHEN, Z.; CHEN, J. J. The role of intestinal microbiota in chicken health, intestinal physiology and immunity. **Journal of Animal and Plant Sciences**, v. 31, n. 2, p. 342–351, 2020.

QIN, L.; JI, W.; WANG, J.; LI, B.; HU, J.; WU, X. Effects of dietary supplementation with yeast glycoprotein on growth performance, intestinal mucosal morphology, immune response and colonic microbiota in weaned piglets. **Food and Function**, v. 10, n. 5, p. 2359–2371, 2019.

QUANDER-STOLL, N.; HOLINGER, M.; FRÜH, B.; ZOLLITSCH, W.; LEIBER, F. Comparison of different piglet diets in organic agriculture using milk powder, enriched lysine, conventional potato protein or high soybean cake content. **Renewable Agriculture and Food**

Systems, v. 2025, 2020.

RAULT, J. L.; FERRARI, J.; PLUSKE, J. R.; DUNSHEA, F. R. Neonatal oxytocin administration and supplemental milk ameliorate the weaning transition and alter hormonal expression in the gastrointestinal tract in pigs. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 51, p. 19–26, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.domaniend.2014.11.001>>.

REN, W.; RAJENDRAN, R.; ZHAO, Y.; TAN, B.; WU, G.; BAZER, F. W.; ZHU, G.; PENG, Y.; HUANG, X.; DENG, J.; YIN, Y. Amino acids as mediators of metabolic cross talk between host and pathogen. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. FEB, 2018.

RUTH, M.; FIELD, C. The immune modifying effects of amino acids on gut-associated lymphoid tissue: Discovery Service for Endeavour College of Natural Health Library. **Journal of animal science and biotechnology**, v. 4, n. 27, p. 1–10, 2013. Disponível em: <<http://eds.b.ebscohost.com.ezproxy.endeavour.edu.au:2048/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=7&sid=b4e8a757-f571-479a-8bdb-b28d0c55b049@sessionmgr111&hid=117>>.

SALADRIGAS-GARCÍA, M.; D'ANGELO, M.; KO, H. L.; NOLIS, P.; RAMAYO-CALDAS, Y.; FOLCH, J. M.; LLONCH, P.; SOLÀ-ORÍOL, D.; PÉREZ, J. F.; MARTÍN-ORÚE, S. M. Understanding host-microbiota interactions in the commercial piglet around weaning. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–18, 2021.

SCHOP, M. **Modeling digestion kinetics in pigs: predicting nutrient absorption based on diet and ingredient properties**. 2020. Universidade de Wageningen , Holanda, 2020.

SCIASCIA, Q. L.; VAN DER LINDEN, D. S.; SALES, F. A.; WARDS, N. J.; BLAIR, H. T.; PACHECO, D.; OLIVER, M. H.; MCCOARD, S. A. Parenteral administration of L-arginine to twin-bearing Romney ewes during late pregnancy is associated with reduced milk somatic cell count during early lactation. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 4, p. 3071–3081, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3168/jds.2018-15433>>.

SENDER, R.; FUCHS, S.; MILO, R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. **PLoS Biology**, v. 14, n. 8, p. 1–14, 2016.

SHI, H.; KIM, J. K.; KIM, I. H. Effects of dietary L-arginine on growth performance, nutrient digestibility, gas emission, and meat quality in finishing pigs. **Animal Feed Science and Technology**, v. 253, n. October 2018, p. 93–100, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2019.05.007>>.

SILVA, D. R. P. D. A.; PASCOAL, L. A. F.; OLIVEIRA, A. D. A. C.; MARTINS, T. D. D.; SILVA, J. H. V. D. A.; FERNANDES, F. G. Addition of L-Glutamine + Glutamic Acid and L-Arginine to the diet of weaned piglets. v. 94, p. 1–13, 2022.

SU, W.; GONG, T.; JIANG, Z.; LU, Z.; WANG, Y. The Role of Probiotics in Alleviating Postweaning Diarrhea in Piglets From the Perspective of Intestinal Barriers. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, n. May, p. 1–12, 2022.

SURYAWAN, A.; DAVIS, T. A. Amino Acid- and insulin-induced activation of mTORC1 in neonatal piglet skeletal muscle involves Sestrin2-GATOR2, Rag A/C-mTOR, and RHEB-mTOR complex formation. **Journal of Nutrition**, v. 148, n. 6, p. 825–833, 2018.

TANG, M.; LAARVELD, B.; VAN KESSEL, A. G.; HAMILTON, D. L.; ESTRADA, A.; PATIENCE, J. F. Effect of segregated early weaning on postweaning small intestinal development in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 77, n. 12, p. 3191–3200, 1999.

TANG, W.; LIU, J.; MA, Y.; WEI, Y.; LIU, J.; WANG, H. Impairment of Intestinal Barrier

Function Induced by Early Weaning via Autophagy and Apoptosis Associated With Gut Microbiome and Metabolites. **Frontiers in Immunology**, v. 12, n. December, 2021a.

TANG, X.; LIU, H.; YANG, S.; LI, Z.; ZHONG, J.; FANG, R. Epidermal Growth Factor and Intestinal Barrier Function. **Mediators of Inflammation**, v. 2016, p. 27–30, 2016.

TANG, X.; LIU, X.; ZHONG, J.; FANG, R. Potential Application of *Lonicera japonica* Extracts in Animal Production: From the Perspective of Intestinal Health. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, n. August, 2021b.

TANG, X.; XIONG, K. Intrauterine Growth Retardation Affects Intestinal Health of Suckling Piglets via Altering Intestinal Antioxidant Capacity, Glucose Uptake, Tight Junction, and Immune Responses. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2022, 2022.

TANG, X.; XIONG, K.; FANG, R.; LI, M. Weaning stress and intestinal health of piglets: A review. **Frontiers in Immunology**, v. 13, n. November, p. 1–14, 2022a.

TANG, X.; XIONG, K.; WASSIE, T.; WU, X. Curcumin and Intestinal Oxidative Stress of Pigs With Intrauterine Growth Retardation: A Review. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, n. April, 2022b.

TILOCCA, B.; WITZIG, M.; RODEHUTSCORD, M.; SEIFERT, J. Variations of phosphorous accessibility causing changes in microbiome functions in the gastrointestinal tract of chickens. **PLoS ONE**, v. 11, n. 10, p. 1–20, 2016.

TIMMONS, J. Polyamines and Gut Mucosal Homeostasis. **Journal of Gastrointestinal & Digestive System**, v. 03, n. 01, 2013.

TOMÁS, A.; CASELLAS, J.; RAMÍREZ, O.; MUÑOZ, G.; NOGUERA, J. L.; SÁNCHEZ, A. High amino acid variation in the intracellular domain of the pig prolactin receptor (PRLR) and its relation to ovulation rate and piglet survival traits. **Journal of Animal Science**, v. 84, n. 8, p. 1991–1998, 2006.

VALLANCE, P.; HINGORANI, A. Endothelial nitric oxide in humans in health and disease. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 80, n. 6, p. 291–303, 1999.

VAN DER FLIER, L. G.; CLEVERS, H. Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. **Annual Review of Physiology**, v. 71, p. 241–260, 2009.

VENTE-SPREEUWENBERG, M. A. M.; VERDONK, J. M. A. J.; BAKKER, G. C. M.; BEYNEN, A. C.; VERSTEGEN, M. W. A. Effect of dietary protein source on feed intake and small intestinal morphology in newly weaned piglets. **Livestock Production Science**, v. 86, n. 1–3, p. 169–177, 2004.

WANG, J.; JI, H. Tight Junction Proteins in the Weaned Piglet Intestine: Roles and Regulation. **Current Protein & Peptide Science**, v. 20, n. 7, p. 652–660, 2019.

WANG, J. P.; YOO, J. S.; LEE, J. H.; JANG, H. D.; KIM, H. J.; SHIN, S. O.; SEONG, S. I.; KIM, I. H. Effects of phenyllactic acid on growth performance, nutrient digestibility, microbial shedding, and blood profile in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 87, n. 10, p. 3235–3243, 2009.

WANG, J.; ZENG, L.; TAN, B.; LI, G.; HUANG, B.; XIONG, X.; LI, F.; KONG, X.; LIU, G.; YIN, Y. Developmental changes in intercellular junctions and Kv channels in the intestine of piglets during the suckling and post-weaning periods. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 7, n. 1, p. 1–10, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40104->

016-0063-2>.

WEARY, D. M.; JASPER, J.; HÖTZEL, M. J. Understanding weaning distress. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 110, n. 1–2, p. 24–41, 2008.

WU, G.; BAZER, F. W.; DAVIS, T. A.; JAEGER, L. A.; JOHNSON, G. A.; KIM, S. W.; KNABE, D. A.; MEININGER, C. J.; SPENCER, T. E.; YIN, Y. L. Important roles for the arginine family of amino acids in swine nutrition and production. **Livestock Science**, v. 112, n. 1–2, p. 8–22, 2007.

WU, G.; BAZER, F. W.; DAVIS, T. A.; KIM, S. W.; LI, P.; MARC RHOADS, J.; CAREY SATTERFIELD, M.; SMITH, S. B.; SPENCER, T. E.; YIN, Y. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. **Amino Acids**, v. 37, n. 1, p. 153–168, 2009.

WU, G.; BAZER, F. W.; JOHNSON, G. A.; HOU, Y. Board-invited review: Arginine nutrition and metabolism in growing, gestating, and lactating swine. **Journal of Animal Science**, v. 96, n. 12, p. 5035–5051, 2018.

WU, G.; DAVIS, P. K.; FLYNN, N. E.; KNABE, D. A.; DAVIDSON, J. T. Endogenous synthesis of arginine plays an important role in maintaining arginine homeostasis in postweaning growing pigs. **Journal of Nutrition**, v. 127, n. 12, p. 2342–2349, 1997.

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

XIA, M.; YE, L.; HOU, Q.; YU, Q. Effects of arginine on intestinal epithelial cell integrity and nutrient uptake. **British Journal of Nutrition**, v. 116, n. 10, p. 1675–1681, 2016.

XIA, Z.; HUANG, L.; YIN, P.; LIU, F.; LIU, Y.; ZHANG, Z.; LIN, J.; ZOU, W.; LI, C. L-Arginine alleviates heat stress-induced intestinal epithelial barrier damage by promoting expression of tight junction proteins via the AMPK pathway. **Molecular Biology Reports**, v. 46, n. 6, p. 6435–6451, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11033-019-05090-1>>.

XIAO, K.; JIAO, L.; CAO, S.; SONG, Z.; HU, C.; HAN, X. Whey protein concentrate enhances intestinal integrity and influences transforming growth factor- β 1 and mitogen-activated protein kinase signalling pathways in piglets after lipopolysaccharide challenge. **British Journal of Nutrition**, v. 115, n. 6, p. 984–993, mar. 2016.

XIONG, X.; TAN, B.; SONG, M.; JI, P.; KIM, K.; YIN, Y.; LIU, Y. Nutritional intervention for the intestinal development and health of weaned pigs. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 6, n. FEB, p. 1–14, 2019.

YANG, Z.; LIAO, S. F. Physiological effects of dietary amino acids on gut health and functions of swine. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 6, n. JUN, p. 1–13, 2019.

YAO, K.; GUAN, S.; LI, T.; HUANG, R.; WU, G.; RUAN, Z.; YIN, Y. Dietary l-arginine supplementation enhances intestinal development and expression of vascular endothelial growth factor in weanling piglets. **British Journal of Nutrition**, v. 105, n. 5, p. 703–709, 2011.

YAO, K.; YIN, Y. L.; CHU, W.; LIU, Z.; DENG, D.; LI, T.; HUANG, R.; ZHANG, J.; TAN, B.; WANG, W.; WU, G. Dietary arginine supplementation increases mTOR signaling activity in skeletal muscle of neonatal pigs. **Journal of Nutrition**, v. 138, n. 5, p. 867–872, 2008.

- YU, H. R.; HSU, T. Y.; TSAI, C. C.; HUANG, H. C.; CHENG, H. H.; LAI, Y. J.; LIN, Y. J.; CHEN, C. C.; LI, S. C.; YANG, K. D. The functional dna methylation signatures relevant to altered immune response of neonatal t cells with l-arginine supplementation. **Nutrients**, v. 13, n. 8, p. 1–17, 2021.
- ZHAN, Z.; OU, D.; PIAO, X.; KIM, S. W.; LIU, Y.; WANG, J. Dietary arginine supplementation affects microvascular development in the small intestine of early-weaned pigs. **Journal of Nutrition**, v. 138, n. 7, p. 1304–1309, 2008.
- ZHANG, F.; JIN, E.; LIU, X.; JI, X.; HU, H. Effect of Dietary Fructus mume and Scutellaria baicalensis Georgi on the Fecal Microbiota and Its Correlation with Apparent Nutrient Digestibility in Weaned Piglets. **Animals**, v. 12, n. 18, 2022.
- ZHANG, H.; ZHENG, P.; CHEN, D.; YU, B.; HE, J.; MAO, X.; YU, J.; LUO, Y.; LUO, J.; HUANG, Z.; YAN, H. Dietary Arginine Supplementation Improves Intestinal Mitochondrial Functions in Low-Birth-Weight Piglets but Not in Normal-Birth-Weight Piglets. **Antioxidants**, v. 10, n. 12, p. 1995, dez. 2021.
- ZHENG, P.; SONG, Y.; TIAN, Y.; ZHANG, H.; YU, B.; HE, J.; MAO, X.; YU, J.; LUO, Y.; LUO, J.; HUANG, Z.; TIAN, G.; CHEN, H.; CHEN, D. 'Dietary Arginine Supplementation Affects Intestinal Function by Enhancing Antioxidant Capacity of a Nitric Oxide–Independent Pathway in Low-Birth-Weight Piglets. **The Journal of Nutrition**, v. 148, n. 11, p. 1751–1759, nov. 2018.
- ZHENG, P.; YU, B.; HE, J.; YU, J.; MAO, X.; LUO, Y.; LUO, J.; HUANG, Z.; TIAN, G.; ZENG, Q.; CHE, L.; CHEN, D. Arginine metabolism and its protective effects on intestinal health and functions in weaned piglets under oxidative stress induced by diquat. **British Journal of Nutrition**, v. 117, n. 11, p. 1495–1502, 2017.
- ZHOU, B.; YUAN, Y.; ZHANG, S.; GUO, C.; LI, X.; LI, G.; XIONG, W.; ZENG, Z. Intestinal Flora and Disease Mutually Shape the Regional Immune System in the Intestinal Tract. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. April, p. 1–14, 2020.
- ZHU, L. H.; ZHAO, K. L.; CHEN, X. L.; XU, J. X. Impact of weaning and an antioxidant blend on intestinal barrier function and antioxidant status in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 90, n. 8, p. 2581–2589, 2012.
- ZIELIŃSKA, M.; RUSZKIEWICZ, J.; HILGIER, W.; FRŚKO, I.; ALBRECHT, J. Hyperammonemia increases the expression and activity of the glutamine/arginine transporter y +LAT2 in rat cerebral cortex: Implications for the nitric oxide/cGMP pathway. **Neurochemistry International**, v. 58, n. 2, p. 190–195, 2011.