

INSTITUTO FEDERAL GOIANO – CAMPUS CERES
BACHARELADO EM ZOOTECNIA
WANDERSON DE SOUZA EVANGELISTA DOS SANTOS

**NUTRIÇÃO E O SISTEMA IMUNOLÓGICO GASTROINTESTINAL NO PÓS-
DESMAME DE LEITÕES**

CERES – GO
2022

WANDERSON DE SOUZA EVANGELISTA DOS SANTOS

**NUTRIÇÃO E O SISTEMA IMUNOLÓGICO GASTROINTESTINAL NO PÓS-
DESMAME DE LEITÕES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Zootecnia do Instituto Federal Goiano – Campus Ceres, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Zootecnia, sob orientação do Prof. Dr. Thony Assis Carvalho.

Sistema desenvolvido pelo ICMC/USP
Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas - Instituto Federal Goiano

S SA237 Santos, Wanderson de Souza Evangelista dos
n Nutrição e o Sistema Imunológico Gastrointestinal
no Pós-desmame de Leitões / Wanderson de Souza
Evangelista dos Santos; orientador Thony Assis
Carvalho. -- Ceres, 2022.
33 p.

TCC (Graduação em Zootecnia) -- Instituto Federal
Goiano, Campus Ceres, 2022.

1. Desempenho. 2. Intestino. 3. Nutrientes. 4.
Segurança Alimentar. 5. Suinocultura. I. Assis
Carvalho, Thony, orient. II. Título.



TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR PRODUÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DO IF GOIANO

Com base no disposto na Lei Federal nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, AUTORIZO o Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano a disponibilizar gratuitamente o documento em formato digital no Repositório Institucional do IF Goiano (RIF Goiano), sem ressarcimento de direitos autorais, conforme permissão assinada abaixo, para fins de leitura, download e impressão, a título de divulgação da produção técnico-científica no IF Goiano.

IDENTIFICAÇÃO DA PRODUÇÃO TÉCNICO-CIENTÍFICA

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Tese (doutorado) | <input type="checkbox"/> Artigo científico |
| <input type="checkbox"/> Dissertação (mestrado) | <input type="checkbox"/> Capítulo de livro |
| <input type="checkbox"/> Monografia (especialização) | <input type="checkbox"/> Livro |
| <input checked="" type="checkbox"/> TCC (graduação) | <input type="checkbox"/> Trabalho apresentado em evento |

Produto técnico e educacional - Tipo:

Nome completo do autor: Matrícula:

Título do trabalho:

RESTRIÇÕES DE ACESSO AO DOCUMENTO

Documento confidencial: Não Sim, justifique:

Informe a data que poderá ser disponibilizado no RIF Goiano: / /

O documento está sujeito a registro de patente? Sim Não

O documento pode vir a ser publicado como livro? Sim Não

DECLARAÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO NÃO-EXCLUSIVA

O(a) referido(a) autor(a) declara:

- Que o documento é seu trabalho original, detém os direitos autorais da produção técnico-científica e não infringe os direitos de qualquer outra pessoa ou entidade;
- Que obteve autorização de quaisquer materiais incluídos no documento do qual não detém os direitos de autoria, para conceder ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano os direitos requeridos e que este material cujos direitos autorais são de terceiros, estão claramente identificados e reconhecidos no texto ou conteúdo do documento entregue;
- Que cumpriu quaisquer obrigações exigidas por contrato ou acordo, caso o documento entregue seja baseado em trabalho financiado ou apoiado por outra instituição que não o Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano.

Local

/ /
Data

Assinatura do autor e/ou detentor dos direitos autorais

Cliente e de acordo:

Assinatura do(a) orientador(a)



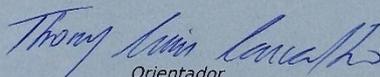
SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E TECNOLÓGICA
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA GOIANO

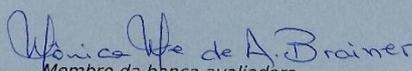
ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CURSO

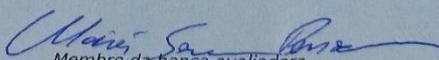
Ao(s) 30 dia(s) do mês de Novembro do ano de dois mil e vinte dois, realizou-se a defesa de Trabalho de Curso do(a) acadêmico(a) Wanderson de Souza Evangelista dos Santos, do Curso de Zootecnia, matrícula 2017103201810220, cujo título é "Nutrição e o sistema imunológico gastrointestinal no pós-desmame de leitões". A defesa iniciou-se às 13 horas e 30 minutos, finalizando-se às 15 horas e 30 minutos. A banca examinadora considerou o trabalho APROVADO com média 8,80 no trabalho escrito, média 9,40 no trabalho oral, apresentando assim média aritmética final de 9,10 pontos, estando o(a) estudante APTO para fins de conclusão do Trabalho de Curso.

Após atender às considerações da banca e respeitando o prazo disposto em calendário acadêmico, o(a) estudante deverá fazer a submissão da versão corrigida em formato digital (.pdf) no Repositório Institucional do IF Goiano - RIIF, acompanhado do Termo Ciência e Autorização Eletrônico (TCAE), devidamente assinado pelo autor e orientador.

Os integrantes da banca examinadora assinam a presente.


Orientador
Thony Assis Carvalho


Membro da banca avaliadora
Mônica Maria de Almeida Brainer


Membro da banca avaliadora
Moisés Sena Pessoa

INSTITUTO FEDERAL GOIANO
Campus Ceres
Rodovia GO-154, Km.03, Zona Rural, None, None, CERES / GO, CEP 76300-000
(62) 3307-7100

AGRADECIMENTOS

À Deus por me conceder a vida e por me dar sabedoria para lidar com as adversidades e cautela nos momentos de regozijo.

A minha mãe que sempre foi meu suporte e nunca mediu esforços para me proporcionar o melhor, para que eu pudesse concluir o nosso sonho: me formar na faculdade.

A minha Vó Dió que junto a minha mãe, também foi pai e sempre cuidou de mim com muito carinho, tradição e simplicidade.

As minhas irmãs que sempre me aturaram e aturam.

Aos meus tios Deusdete e Maria Nascimento que sempre foram meu pai e minha mãe.

Aos meus sobrinhos João Gabriel, Ariel, Crystian e Caio que me alegam e sei que torcem por mim.

Aos meus primos Denilson e Micaelle que partilhamos dos mesmos anseios em sermos os primeiros da família a forma em uma faculdade.

À Noranez que sempre me incentivou a nunca desistir dos estudos e sempre fazia questão de transparecer sua felicidade com as minhas conquistas. Esteja em paz, Nê!

A todos os meus amigos que torcem por mim e compartilham comigo os momentos de alegria e adversidades.

Ao meu orientador Thony que nunca hesitou em partilhar de todo o seu conhecimento ao longo da minha trajetória.

A todos aqueles que contribuíram de forma direta e indireta para que eu concluísse o meu objetivo.

“Mudar é complicado, mas acomodar é perecer.”

Mário Sérgio Cortella.

RESUMO

A suinocultura possui importância expressiva no que se refere ao fornecimento de proteína animal para a indústria alimentícia nacional. Este segmento vem passando nos últimos anos por adaptações no sistema de produção devido às exigências do atual mercado consumidor. Dentro dessa realidade, tem o desmame que acontecia até os 35 dias de vida do leitão, porém, atualmente ocorre na terceira semana de vida dos leitões, com média de 21 a 24 dias após o nascimento, sendo denominado desmame precoce. O desmame na produção de suínos é a fase mais crítica para a microbiota dos leitões, uma vez que o estresse compromete a estrutura intestinal e função de barreira da mucosa. Essa disbiose pode causar diminuição da imunidade dos leitões e desencadear problemas como diarreia, falta de apetite e crescimento lento. Dessa forma, diminuir os impactos ocasionados pelo desmame tornou-se um dos principais propósitos na fase de creche. Uma alternativa interessante para melhorar a função de barreira intestinal é a otimização dos nutrientes disponíveis na dieta necessários para que a microbiota desejável consiga se constituir. A adição de ingredientes de boa qualidade torna-se necessária com o propósito de melhorar o aproveitamento dos nutrientes, o que favorece o crescimento, manutenção do sistema imune, controle do pH estomacal e principalmente na modulação da microbiota intestinal. O intestino deixou de ser considerado apenas como um órgão de digestão e absorção, e passou a ser evidenciado com mais relevância nas ações do sistema imunológico. Entretanto, esse tema requer estudos mais abrangentes para chegar a um consenso quanto às interações do trato gastrointestinal (TGI) e o complexo sistema imunológico frente ao bem-estar dos animais após o desmame. Desse modo, o presente trabalho tem como finalidade elucidar o papel da relação entre a nutrição e o sistema imunológico gastrointestinal na fase de pós-desmame de leitões, dando destaque para nutrientes específicos.

Palavras-chave: Desempenho, Intestino, Nutrientes, Microbiota, Suinocultura.

ABSTRACT

Pig farming has significant importance in the supply of animal protein to national food industry. This segment has been experiencing in recent years adaptations in production system due requirements of current consumer market. Within this reality, has the weaning that occurred until the 35th day's of piglet's life, however, currently occurs in the third week of the piglet's life, with an average of 21 to 24 days after birth, being called early weaning. The weaning in pig production is the most critical phase for the microbiota of piglets, since stress compromises the intestinal structure and mucosal barrier function. This dysbiosis can cause a decrease in piglet immunity and trigger problems such as diarrhea, lack of appetite and slow growth. Thus, reducing the impacts caused by weaning has become one of the main purposes in the nursery phase. An interesting alternative to improve the intestinal barrier function is the optimization of nutrients available in the diet necessary for the desirable microbiota to be constituted. The addition of good quality ingredients is necessary to improve use of nutrients, as it favors growth, maintenance of the immune system, control of stomach pH and mainly modulation of intestinal microbiota. The intestine is no longer considered only as an organ of digestion and absorption, and began to be more evidenced in the actions of the immune system. However, this topic requires more comprehensive studies to reach a consensus regarding the interactions of the TGI and the complex immune system with regard to the well-being of animals post-weaning. Thus, the present work aims to elucidate the role of the relationship between nutrition and the gastrointestinal immune system in the post-weaning phase of piglets, highlighting specific nutrients.

Keywords: Intestine, Microbiota, Performance, Nutrients, Swine Farming.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Histologia do epitelio do intestino delgado.	4
Figura 2: Principais órgãos linfóides dos suínos.	5
Figura 3: Leucócitos e células auxiliares.	8
Figura 4: Vias de ativação do sistema complemento.	10
Figura 5: Estrutura molecular dos nucleotídeos.	14
Figura 6: Aminoácidos essenciais e não essenciais.	16
Figura 7: Sínteses metabólicas realizadas pela arginina.	16
Figura 8: Composição estrutural da glutamina.	18
Figura 9: Estrutura do ácido glutâmico.	18
Figura 10: Fluxograma dos efeitos ocasionados pelo desmame.	21
Figura 11: Principais probióticos utilizados na alimentação animal.	24
Figura 12: Estrutura da parede celular e modo de ação dos MOS.	26

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Principais células do sistema imune inato e suas funções.	7
Quadro 2: Classe e propriedades das imunoglobulinas.	9
Quadro 3: Principais minerais e vitaminas imunomoduladores.	13

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1. SISTEMA IMUNOLÓGICO ASSOCIADO AO TRATO GASTROINTESTINAL ..	3
2.2. ORGANIZAÇÃO DO SISTEMA IMUNE	5
2.2.1. IMUNIDADE INATA	6
2.2.2. IMUNIDADE ADAPTATIVA	7
2.3. DESMAME: IMPACTOS SOBRE A ESTRUTURA E SAÚDE INTESTINAL.....	11
2.4. IMUNONUTRIÇÃO E A REDUÇÃO DOS DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS	
12	
2.4.1. NUCLEOTÍDEOS	13
2.4.2. AMINOÁCIDOS	15
2.4.2.1. ARGININA	16
2.4.2.2. GLUTAMINA	18
2.5. EFEITOS DO PÓS-DESMAME SOBRE A MICROBIOTA INTESTINAL.....	19
2.5.1. AÇÃO DOS PROBIÓTICOS E PREBIÓTICOS SOBRE A MICROBIOTA	
INTESTINAL	22
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
4. REFERÊNCIAS	29

1. INTRODUÇÃO

A suinocultura possui importância expressiva no que se refere ao fornecimento de proteína animal para a indústria alimentícia nacional. Este segmento vem passando nos últimos anos por adaptações no sistema de produção devido às exigências do atual mercado consumidor. Com isso, a proteção ambiental, bem-estar animal, melhoria na qualidade da carne e segurança alimentar são aspectos que vem tornando a suinocultura cada vez mais competitiva (VALLIM; TEIXEIRA; FERRARI, 2016).

A atividade suinícola caracteriza-se por buscar métodos eficientes que agreguem na melhoria do desempenho dos animais de produção, objetivando eficiência na nutrição e com foco no atendimento das exigências nutricionais dos mesmos. Desse modo, tende a diminuir perdas e contribuir para o menor custo de produção (LINHARES, 2016). Contudo, apesar dos avanços na produção de suínos, o setor apresenta desafio. Entre os desafios, destacam-se, por exemplo, os de caráter fisiológico e nutricional enfrentados principalmente pelos leitões na transição da fase de maternidade para fase de creche, ou seja, no processo de pré e pós-desmame (NOSCHANG et al., 2017).

O processo de desmame normalmente na terceira semana de vida dos leitões, com média de 21 a 24 dias após o nascimento (MAPA, 2020), sendo denominado desmame precoce. Essa idade de desmame se justifica por reduzir o intervalo desmame cio (IDC) da matriz, comparado com os desmames realizados aos 28 e aos 35 dias, e por se caracterizar como sendo o momento onde a produção de leite da fêmea tende a diminuir de forma antagônica à velocidade de crescimento dos leitões. Nesse momento, o leite passa a não atender às necessidades de crescimento, sendo necessário o fornecimento de ração (LIMA et al., 2020).

Além da mudança na alimentação líquida para uma dieta sólida, outros fatores estressantes também se destacam no processo de desmame, tais como a separação da matriz, a mistura com outras leitegadas e a troca de ambiente (SANTOS; MASCARENHAS; OLIVEIRA, 2016). Dentro dessa realidade tem-se o pós-desmame que é caracterizado por um baixo desempenho dos leitões. Isso porque durante a amamentação, o leitão recebia um alimento altamente digestível e rico em gordura, lactose e caseína, permitindo assim seu rápido crescimento. Após o

desmame, é submetido às rações secas, contendo amidos, óleos e proteínas vegetais, tendo ainda o sistema digestório e imune fisiologicamente imaturo (SITANAKA, 2019).

O discernimento quanto a interação da nutrição e o sistema imune é bastante complexo, porém as exigências nutricionais interligadas a qualidade dos ingredientes e o padrão de ingestão dos alimentos contribuem para o bom desempenho do sistema imunitário. Desempenho esse, que pode ser influenciado por distúrbios nas barreiras físicas (pele, mucosas intestinais), microbiota, sistema imune inato (ação dos macrófagos) e o sistema imune adaptativo (ação das células T e B) (XIA et al., 2022).

Nesse sentido, a finalidade com esta revisão bibliográfica é elucidar o papel da relação entre a nutrição e o sistema imunológico gastrointestinal na fase de pós-desmame de leitões, dando destaque para nutrientes específicos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Sistema imunológico associado ao trato gastrointestinal

Entende-se como imunidade a resistência do organismo às doenças. O conglomerado de células, tecidos e moléculas que integram a resistência às infecções é denominado sistema imunológico, e a reação ordenada contra os agentes infecciosos é definida como resposta imunológica (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2013).

Em vista disso, Zhaxi et al. (2020) relataram que o processo de desmame na produção de suínos é a fase mais crítica para a microbiota intestinal dos leitões, uma vez que o estresse compromete a estrutura intestinal e função de barreira da mucosa. Esse desarranjo pode causar uma depleção da imunidade dos leitões e desencadear problemas como diarreia, falta de apetite e crescimento lento.

Dessa forma, diminuir os impactos ocasionados nessa fase de criação tornou-se um dos gargalos na criação de suínos. Uma alternativa interessante para melhorar a função de barreira intestinal é a otimização dos nutrientes disponíveis na dieta necessários para que a composição do arranjo microbiano consiga se constituir (SCHOKKER et al., 2018).

Pluske, Turpin e Kim (2018) destacaram que os processos associados às funções do TGI vão além dos fatores do consumo de ração, digestão e atividade, ativa ou passiva de absorção e ação de barreira. Esses autores ressaltaram ainda que o bem-estar animal, saúde, estrutura e função do trato gastrointestinal (TGI) é correlacionado ao funcionamento eficiente do sistema nervoso entérico, sistema nervoso parassimpático e sistema endócrino.

A microbiota do TGI dos suínos constitui-se de múltiplas populações de microrganismos, podendo destacar as bactérias e os fungos (DANIEL, 2018). Para Humphrey, Zhao e Faris (2019) o desenvolvimento do TGI requer algumas semanas após o nascimento, para se tornar um TGI maduro. Com isso, o desenvolvimento do sistema imunológico adaptativo e inato é paralelo à evolução das funções digestivas. Dentre as várias funcionalidades que o TGI possui em processar, selecionar e absorver nutrientes, como também, proteger o organismo de agentes infecciosos (KAMIMURA, 2013).

Segundo Moeser, Pohl e Rajput (2017), as células imunes residentes e estruturas linfóides relacionadas ao intestino constituem o maior órgão imune do corpo. O TGI deve transportar com eficiência os nutrientes luminais (glicose e aminoácidos), água e eletrólitos, que são vitais para a manutenção e o crescimento. Além disso, captar seletivamente os antígenos dietéticos e microbianos para facilitar o desenvolvimento adequado e a regulação do sistema imunológico.

O intestino delgado (ID) é revestido pela camada epitelial, que possui projeções comparadas aos dedos chamados vilosidades ou *villus* (Figura 1). Essas projeções auxiliam no aumento da área de superfície para os processos de digestão e absorção dos nutrientes do alimento ingerido. Enquanto isso, a superfície da mucosa do ID apresenta glândulas tubulares que possuem a capacidade de se abrirem para o lúmen intestinal, sendo sustentados no alicerce das vilosidades denominadas de criptas (HEO et al., 2013).

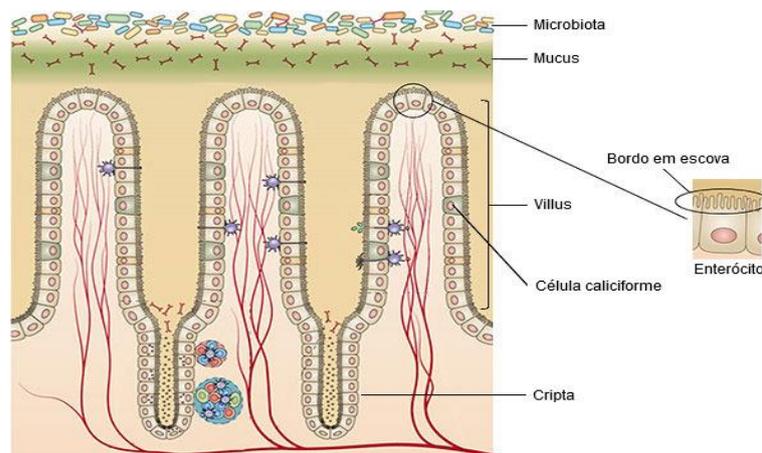


Figura 1: Histologia do epitélio do intestino delgado.

Fonte: Vallespín (2016).

Estruturalmente o ID é a parte mais longa do TGI e a porção primordial na absorção de nutrientes. Acima dos *villus* encontra-se uma camada viscosa denominada *mucus*, responsável por proteger a mucosa das secreções digestivas, de agentes patogênicos e de danos físico-químicos. O *mucus* é constituído por mucinas secretadas por células caliciformes, subdivididas sob a mucosa e por enzimas antibacterianas e por anticorpos (VALLESPÍN, 2016).

Dentro do conjunto estrutural dos *villus* estão os enterócitos, que tem como função a digestão e absorção de nutrientes, íons, água e vitaminas. Esse conjunto

atua simultaneamente às células do tecido linfóide associado à mucosa, de maneira a informar a patogenicidade de microrganismos advindos da dieta (CLEMENTE, 2020).

2.2. Organização do sistema imune

Os órgãos e tecidos que integram o sistema imune são denominados como órgãos linfóides e classificados como primários ou centrais (timo e medula óssea), secundários ou periféricos (Figura 2). Estes órgãos estão dispostos por todo o organismo, sendo encarregados pela produção, crescimento e desenvolvimento dos leucócitos (BARARDI; CAROBREZ; PINTO, 2010).

Fonte: Adaptado de Tizard (2014).

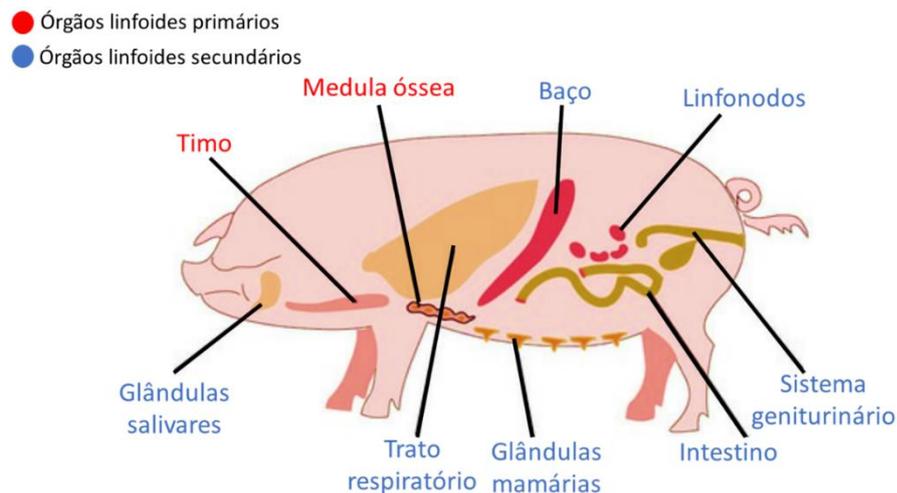


Figura 2: Principais órgãos linfóides dos suínos.

Fonte: Adaptado de Tizard (2014).

Os leucócitos são reconhecidos por serem as principais células sanguíneas envolvidas na resposta inflamatória, apesar das plaquetas e eritrócitos também atuarem nesse processo (FRANCISCHETTI et al., 2010). Ademais, o sistema imune é responsável pela defesa do hospedeiro contra agentes danosos externos, tais como parasitas, bactérias, vírus ou endógenos, bem como células neoplásicas malignas (MARIANO, 2011).

2.2.1. Imunidade inata

A imunidade inata ou imunidade natural/nativa foi o primeiro mecanismo de defesa do organismo a evoluir ao longo do tempo, protegendo-o contra microrganismos indesejados e efetuando erradicação de infecções e eliminação de células mortas. O sistema imunológico inato atua contra os patógenos tanto no primeiro encontro quanto nas oportunidades subsequentes (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2013).

Ainda para Abbas, Lichtman e Pillai (2013) a entrada dos microrganismos é bloqueada pelo primeiro conjunto de defesa da imunidade nativa, que é constituída pelas barreiras epiteliais, células e moléculas próprias presentes nos epitélios. Perante o exposto, quando os patógenos adentram no epitélio, e, posteriormente, nos tecidos ou na circulação, estes são reconhecidos pelos linfócitos especializados (células natural killer - NK), fagócitos e diversas proteínas plasmáticas. As principais barreiras de células epiteliais do sistema imune inato entre o ambiente e o hospedeiro mamífero são: a pele e as camadas superficiais da mucosa do TGI, respiratório e urogenital. O indivíduo é exposto a infecção quando essas barreiras são transgredidas por algum dano e outras causas.

Segundo Kierszenbaum e Tres (2012) os linfócitos e as células acessórias são os dois principais constituintes do sistema imune. Portanto, fazem parte do conjunto estrutural do sistema imune inato: barreiras físicas, células fagocíticas (macrófagos, neutrófilos), células dendríticas (DCs), mastócitos, NK, e outras como proteínas sanguíneas (Quadro 1).

Grande parte dos tecidos que integram a imunidade inata possuem em sua formação a presença de células como macrófagos, mastócitos e DCs atuando como sentinelas à procura de microrganismos impróprios (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Quadro 1: Principais células do sistema imune inato e suas funções.

Células	Principais funções
Macrófagos (M)	Secretando citocinas (interleucinas - IL) e recrutando outras células do sistema imune para o local de infecção a fim de remover os corpos estranhos por meio da fagocitose; Ação na homeostase, reparo e remodelação dos tecidos.
Neutrófilos (Células N)	Defesa do organismo com predileção ao combate de bactérias extracelulares por meio da fagocitose; Regulação do organismo saudável.
Células Natural Killer (NK)	Identificar células acometidas por agentes intracelulares infecciosos, eliminando-as por meio do apoptose.
Células Dendríticas (DCs)	Sentinelas do sistema imunológico; Produção de antígenos.
Mastócitos (MCs)	Reconstituição tecidual; Ação rápida a agressões teciduais.

Fonte: Adaptado de Kierszenbaum e Tres (2012).

2.2.2. Imunidade adaptativa

Conforme Abbas, Lichtman e Pillai (2019) a imunidade responsável pelas respostas imunológicas mais eficientes aos agentes danosos é denominada de imunidade adquirida ou imunidade adaptativa. Seu potencial de resposta é aumentado a cada encontro sucessivo com microrganismos invasores. O sistema imunológico adaptativo possui expressiva capacidade de reconhecer e combater uma gama de moléculas e microrganismos diferentes. Abbas, Lichtman e Pillai (2019) ainda destacaram que os principais componentes da imunidade adaptativa se caracterizam em células cujo nome são linfócitos que, por sua vez, liberam anticorpos com a finalidade de localizar e inibir a ação dos antígenos.

O sistema de defesa empregado pela imunidade adaptativa é constituído por duas vertentes: a primeira atua contra moléculas invasoras exógenas, enquanto os anticorpos são incumbidos por eliminar os agentes invasores. Desse modo, a primeira linha é conhecida como resposta humoral, devido a presença dos anticorpos no interior dos fluidos corporais. Enquanto isso, a segunda e principal frente da imunidade adaptativa é processada em resposta aos microrganismos endógenos, em que as células altamente hábeis são designadas para destruir células infectadas. Assim, define-se o nome de resposta imune celular (TIZARD, 2014).

Constituem os leucócitos, os linfócitos do tipo B e T (Figura 3). Os linfócitos B atuam em resposta aos antígenos livres e ligados às células (apresentadoras de antígenos); e linfócitos T divididos em duas classes: linfócitos T auxiliares e linfócitos T citotóxicos. Os linfócitos T trabalham de maneira a inibir a ação dos antígenos ligados a células apresentadas por moléculas específicas.

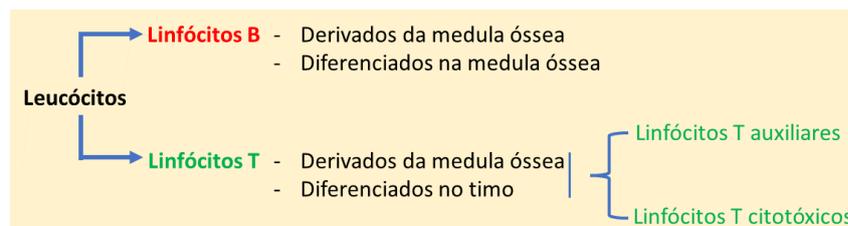


Figura 3: Leucócitos e células auxiliares.

Fonte: Adaptado de Kierszenbaum e Tres (2012).

Os linfócitos B e T se originam na medula óssea, entretanto, os linfócitos B passam pelo processo de diferenciação neste órgão, pois o linfócito T se diferencia no timo. Após os linfócitos B e T realizarem a diferenciação, ambos adentram à corrente sanguínea para serem carregados até os órgãos linfóides periféricos. Enquanto isso, os órgãos linfóides periféricos são responsáveis por reter o antígeno e assim dar início à resposta imune adaptativa ao mesmo (TEVA; FERNADEZ SILVA, 2009). Sendo assim, Tizard (2014) define que o princípio do mecanismo de defesa do sistema imune é a capacidade de diferir entre o que é próprio ou “self”, e não próprio ou “non self”.

Ambos os linfócitos (B e T) são geralmente encontrados dentro da camada epitelial de toda superfície do TGI. A presença dos patógenos internos na camada do lúmen intestinal e das moléculas auto derivadas incitadas por estresse faz que aconteça uma resposta imediata das células T. Esta ação se dá por meio da liberação de moléculas citotóxicas (citocinas e peptídeos antimicrobianos) provocando inflamação intestinal (WIARDA et al., 2020).

As citocinas, no que lhe concerne são produzidas pela imunidade inata e adaptativa, estimuladas antígenicamente e atuam na própria célula produtora (ação autócrina), em células próximas (ação parácrina) ou em células distantes (ação endócrina). As funções das quais a citocina exerce é de mediadora da comunicação intercelular, regulando a resposta imunológica, por meio da maturação, da proliferação, da diferenciação, da ativação ou da inibição de diferentes células do

sistema imunológico e de outros sistemas e órgãos, aumentando ou diminuindo a resposta do sistema imune (ALMEIDA; RIZZATTI; CORTES, 2004).

Entre os tipos reconhecidos de citocinas, destaca-se o interferon- γ que é classificado como a principal citocina ativadora de macrófagos e exerce funções críticas na imunidade natural e na imunidade adquirida mediada por células contra microrganismos intracelulares. Os interferon- γ são oriundos das NKs, Th1 e CD8, e com atuação sobre as células B e T, células NK e macrófagos, além de inibir a produção de IL-4 pelas células Th2 (TISSI, 2021). Estudos demonstraram que cerca de 90% dos linfócitos intraepiteliais intestinais apresentam receptores de células T (OLIVARES-VILLAGÓMEZ; KAER, 2018).

Os linfócitos B por sua vez são precursores das células do plasma, que são encarregas de produzir anticorpos. Os anticorpos produzidos pertencem à família das glicoproteínas, sendo especialmente conhecidas como imunoglobulinas (Ig) (KAMIMURA, 2006). Existem 5 classes reconhecidas de Ig (Quadro 2) (SANTANA, 2009).

Quadro 2: Classe e propriedades das imunoglobulinas.

Classe	Propriedades
IgA	Encontrada na mucosa do TGI, respiratório e urogenital. Previne colonização por patógenos. Presente na saliva, lágrimas e leite.
IgG	Principal Ig da imunidade adaptativa. Tem capacidade de atravessar a barreira placentária.
IgM	Faz parte do receptor de membrana de linfócitos B virgens (BCR). Forma encontrada no soro, secretada precocemente na resposta adquirida.
IgE	Envolvida em processos alérgicos e parasitários. Sua interação com basófilos e mastócitos causa liberação de histamina.
IgD	Faz parte do receptor de membrana de linfócitos B virgens (BCR)

Fonte: Adaptado de Mesquita Júnior et al. (2010).

Dentre as Ig, a IgA configura-se como a principal imunoglobulina presente nas secreções mucosas, como exemplo, no leite da matriz. Presente na secreção da mucosa, a IgA realiza a proteção da mesma evitando a aderência de patógenos. A IgA por si só não ativa mecanismos inflamatórios, porém em casos de rompimento da barreira do epitélio do intestino, sua resposta se torna eficiente e conta com o auxílio da IgG ativando assim um mecanismo inflamatório (SOUZA, 2016).

O conjunto imunológico possui um mecanismo cuja sua primeira funcionalidade é fazer a conexão do sistema imune inato com o sistema imune adaptativo, e a esse mecanismo dá-se o nome de sistema complemento. Este sistema é composto por uma “cascata” enzimática que ajuda na defesa contra infecções. O mecanismo de ligação entre os sistemas inato e adaptativo é efetivado através do aumento da resposta por anticorpos, ação da lise de células estranhas e remoção de imunocomplexos e células apoptóticas (DELVEZ 2021).

O sistema complemento precisa ser ativado antes de desempenhar suas funções, para isso, desenvolve-se uma série de fragmentos com diferentes características e funções específicas. Esta ativação ocorre por duas vias: a clássica e a alternativa (Figura 4).

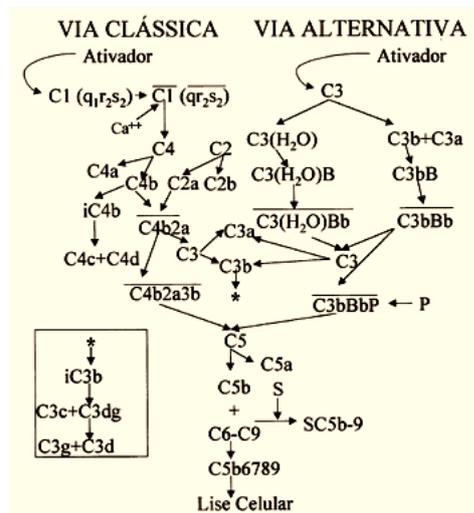


Figura 4: Vias de ativação do sistema complemento.

Fonte: Iturry-Yamamoto; Portinho, 2001.

Sua ativação tanto pela via clássica como pela via alternativa leva à formação do complexo lítico de membrana, que destrói células. A opsonização leva ao reconhecimento das moléculas do sistema complemento pelos receptores para complemento nos fagócitos e pelas imunoglobulinas (ITURRY-YAMAMOTO; PORTINHO, 2001).

2.3. Desmame: impactos sobre a estrutura e saúde intestinal

A suinocultura brasileira passou por grandes mudanças ao longo dos últimos 30 anos, principalmente no que se refere às práticas de manejo dos leitões. Uma dessas mudanças que pode ser destacada é o fato do desmame dos leitões ter sido reduzido de oito para aproximadamente três semanas de vida. Por sua vez, além de proporcionar a melhora no desempenho rápido dos leitões, emergiram também preocupações quanto aos aspectos fisiológicos e nutricionais dos leitões (SANTOS; MASCARENHAS; OLIVEIRA, 2016).

O leitão nasce deficiente em células integradoras do sistema imunitário e, por isso, depende da ingestão do colostro para aquisição de anticorpos maternos. O colostro é nutricionalmente rico em células imunes, hormônios reguladores do crescimento de células epiteliais, proteínas antimicrobianas e principalmente imunoglobulina (IgA) (MARTELLI et al., 2020). A IgA atua no epitélio do intestino, sendo responsável por proteger a mucosa contra agentes patogênicos, na regulação da microbiota intestinal e na manutenção da homeostase (ANDRADE, 2009).

Segundo Santos, Mascarenhas e Oliveira (2016) quanto mais cedo é o desmame do leitão, mais crítico é o desenvolvimento do sistema imune relacionado ao TGI. Nessa fase a produção de imunomoduladores como o hormônio de crescimento (GH), cortisol e prolactina são alterados devido a fatores como estresse físico e psíquico que, conseqüentemente, interfere negativamente na eficiência da resposta imune da mucosa (MARTELLI et al., 2020). Portanto, a fase de pós-desmame dos leitões requer atenção ainda maior, visto que os aspectos de manejo, sanidade, ambiência e nutrição estão diretamente interligados com o bem-estar fisiológico dos animais.

As funcionalidades digestivas do TGI dos leitões desmamados se tornam ineficazes, devido o ID sofrer alterações funcionais e estruturais que culminam na diminuição da altura dos vilos e ação das enzimas digestivas, bem como a produção insuficiente de ácido clorídrico. Essas adversidades fazem com que não ocorra o adequado aproveitamento dos nutrientes da dieta (KUMMER et al., 2009).

Estudos têm demonstrado que o processo de desmame desestrutura o intestino dos leitões de forma abrangente, uma vez que nesse período ocorre a atrofia vilosa transitória e hiperplasia da cripta em decorrência da anorexia pós-desmame (HEO et al., 2013). A consequência desses distúrbios nos primeiros dias

depois do desmame é o baixo consumo de ração, resultando em atraso no ganho de peso. O TGI fica suscetível ao acometimento por bactérias patogênicas que favorecem a ocorrência de diarreias severas nos leitões, possibilitando o aumento da mortalidade no lote (CHAMONE et al., 2010).

Devido às implicações do desmame sobre o TGI mencionadas anteriormente, pode ser observado que há redução da altura dos vilos sendo consequência de menor taxa de multiplicação celular e aumento na taxa de extrusão no ápice dos vilos. Diante disso, as formas alongadas das vilosidades decrescem e passam a apresentar tamanhos diminutos (ANDRADE, 2009).

A adição de ingredientes de boa qualidade na dieta torna-se necessária com o propósito de melhorar o aproveitamento dos nutrientes. Dessa forma estabelece-se, o crescimento, manutenção do sistema imune, controle do pH estomacal e modulação da microbiota intestinal (ALVES, 2020).

2.4. Imunonutrição e a redução dos distúrbios gastrointestinais

Sabe-se que leitões criados em condições sanitárias adequadas tendem a ter o desenvolvimento melhor do que animais criados em condições insalubres. Isso se dá a uma porção de nutrientes que seriam aproveitados para crescimento e desenvolvimento do animal, serem redirecionados para atuar na defesa e resposta do sistema imune (RIBEIRO; PINHEIRO; GIANFELICE, 2008). Em vista disso, a nutrição utiliza desse recurso metabólico para dispor de nutrientes específicos que atuem modulando a resposta inflamatória do sistema imunitário do indivíduo. A esse método dá-se o nome de imunonutrição (HANNAS, 2010).

Os nutrientes são essenciais para a constituição do organismo. Qualquer que seja a deficiência de algum nutriente essencial poderá acarretar em distúrbios, o que aumenta as chances de desenvolvimento de doenças. A atividade celular e o suprimento como matéria prima para a síntese de novos compostos celulares fazem dos nutrientes, suplementos para o estabelecimento do organismo animal (HANNAS, 2010).

Segundo Piovacari et al. (2008) há estudos que relatam a capacidade dos nutrientes em modular o sistema imunológico através dos macrófagos e incitação dos linfócitos, estímulo hormonal, síntese de moléculas vasodilatadoras e inibição da

ação neutrofílica. Dessa forma, tem-se os nutrientes imunomoduladores, que são integrados por alguns minerais, vitaminas (A, C, E – Quadro 2), nucleotídeos e alguns aminoácidos, tendo participação de maneira direta e indireta no sistema imunológico.

Quadro 3: Principais minerais e vitaminas imunomoduladores.

Zinco	Aumento do comprimento das vilosidades intestinais; aumenta a proliferação das células do sistema imune; auxilia na maturação das células T.	Vitamina A	Potencializa as atividades das células natural de killer e dos macrófagos.
Selênio	Estabilização estrutural dos fagócitos; aumenta a capacidade proliferativa dos linfócitos;	Vitamina E	Aumento na produção de anticorpos contra bactérias <i>E. coli</i> ; reduz danos ocasionados por ações citotóxicas.
Cromo	Aumento da capacidade dos tecidos em captação de insulina e glicose; substrato para proliferação dos linfócitos e anticorpos.	Vitamina C	Aumento na produção de IgM; fortalece a atividade imunológica dos neutrófilos.
Ferro	Correlato a ação da mieloperoxidase e dos citocromos.		

Fonte: Santos et al. (2015).

2.4.1. Nucleotídeos

Sabe-se que os nucleotídeos (NTs) são constituídos por uma base nitrogenada, um açúcar pentose (ribose ou desoxirribose) e um ou mais grupos fosfato (Figura 5). A base nitrogenada é uma purina ou uma pirimidina cujos átomos são derivados principalmente de aminoácidos (WALKER; CARVER, 1995). A ligação entre vários NTs (polinucleotídeos) dão origem a dois tipos de ácidos nucléicos: ácido desoxirribonucleico (DNA) e ácido ribonucleico (RNA). Aos ácidos nucléicos são designadas funções de armazenamento e transmissão de informações genéticas entre células (MAGALHÃES et al., 2011).

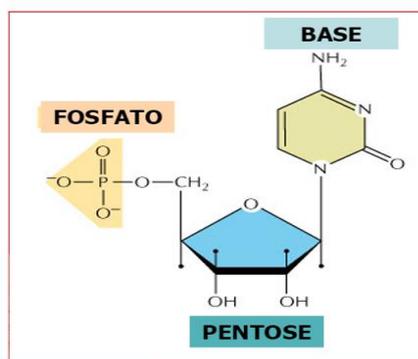


Figura 5: Estrutura molecular dos nucleotídeos.

Fonte: Farias (2008).

Os NTs atuam integrados a minerais e vitaminas, e apresentam participação importante na modulação do sistema imune, além de atuar na divisão e crescimento celular, bem como na manutenção da integridade intestinal. Todos esses processos contribuem para diminuição da ocorrência de doenças entéricas (ROSSI; XAVIER; RUTZ, 2007). Posto isso, Andrade (2013) avaliou a utilização de nucleotídeos para leitões recém-desmamados aos 21 dias de vida e concluiu que na concentração de 200 ppm, este componente melhorou o desempenho dos animais, mantendo íntegra a morfologia e histologia do epitélio e a microbiota intestinal.

No mesmo sentido, ao comparar uma dieta para leitões desmamados suplementada com nucleotídeos e antimicrobianos, Valini et al. (2021) verificaram que a dieta contendo nucleotídeos proporcionou proliferação de enterobactérias, melhorando a saúde intestinal por meio da modulação do sistema imune e do desenvolvimento da mucosa intestinal. Esse estudo elencou os nucleotídeos como importante alternativa a substituição dos antimicrobianos promotores de crescimento na dieta de leitões recém desmamados.

Abreu et al. (2010) ao buscarem incluir glutamina, nucleotídeos e plasma suíno nas rações de leitões desmamados aos 21 dias de idade, verificaram que animais alimentados com 2% de glutamina, 2% de plasma e plasma + nucleotídeos apresentaram melhor conversão alimentar. Verificaram ainda que a altura das vilosidades e a profundidade de criptas, assim como a população de leucócitos e linfócitos no sangue, não foram influenciadas pelas rações experimentais.

Em outro estudo Perricone et al. (2020) verificaram que a administração 0,8 g/cabeça/dia de mistura de nucleotídeos em 2,1 ml de solução aquosa é capaz de melhorar o desempenho de leitões no pós-desmame. Todavia, não identificaram

efeito na resposta inflamatória e na expressão de genes relacionados ao sistema imunológico.

Para leitões desmamados precocemente (21 dias) Che et al. (2016) observaram que o fornecimento de 0,740 kg de nucleotídeos por 100 kg de substituto de leite em pó, a partir do 7º dia de vida até o 28º dia, contribuiu para o aumento de IgA e altura das vilosidades. Do mesmo modo, Sauer et al. (2012) avaliaram os efeitos de nucleotídeos puros sobre o desempenho, imunidade humoral e estrutura intestinal de leitões desmamados aos 20 dias de vida e concluíram que 1,34 g de nucleotídeos/8 ml de água até o 40º dia de vida aumentam o consumo médio diário de ração e a concentração plasmática de IgA.

2.4.2. Aminoácidos

Os avanços tecnológicos, melhorias do banco genético e a veemente discussão quanto ao aprimoramento do bem-estar animal potencializaram o crescimento industrial na suinocultura nos últimos anos. O amplo conhecimento das necessidades nutricionais dos animais possibilitou a obtenção de melhores índices zootécnicos. Sendo assim, os objetivos da cadeia alimentar são o aprimoramento dos principais índices de produção: ganho de peso e conversão alimentar (GENOVA et al., 2017).

Uma das estratégias para maximização do desempenho é a formulação de dietas com margens de segurança no fornecimento de aminoácidos, de modo a atender as exigências dos animais. O uso de estratégias nutricionais que otimizem o fornecimento e a utilização de aminoácidos, além de reduzir custos de formulação têm sido estudadas e, em geral, têm demonstrado resultados favoráveis (LOVATO, 2017).

Por definição os aminoácidos são moléculas que constituem as proteínas, sendo unidas por ligações peptídicas (GENOVA et al., 2015). Os aminoácidos são divididos em dois principais grupos: essenciais e não essenciais (Figura 6). Para os suínos, os aminoácidos essenciais são aqueles que não podem ser sintetizados em quantidades suficientes pelo organismo e necessitam ser prontamente adicionados à dieta. Por outro lado, os aminoácidos não essenciais podem ser sintetizados por diferentes aminoácidos presentes no corpo animal (NEPOMUCENO, 2016).



Figura 6: Aminoácidos essenciais e não essenciais.

Fonte: Nepomuceno (2016).

Alguns autores também destacaram outro subgrupo de aminoácidos, os condicionalmente essenciais para leitões, tais como a arginina e glutamina. Esses aminoácidos são caracterizados por apresentarem produção endógena não suficientes para atender as exigências nutricionais dos animais em períodos mais críticos como, por exemplo, na fase de pós-desmame (KUTSCHENKO et al, 2012).

2.4.2.1. Arginina

A arginina (ácido 2-amino-5-guanidino pentanoico) é responsável por carrear moléculas de nitrogênio e ser um dos aminoácidos mais dinâmicos do organismo animal. É amplo o estudo envolvendo a importância da arginina para o sistema imunológico, pois foi a partir deste aminoácido que desenvolveu o conceito imunonutrição (EVOY et al., 1998). Este aminoácido além de contribuir no processo de síntese proteica, também é precursor da síntese de diversos compostos, como o óxido nítrico, ureia, creatina, prolina, glutamato e outros (Figura 7) (EBERT, 2005).

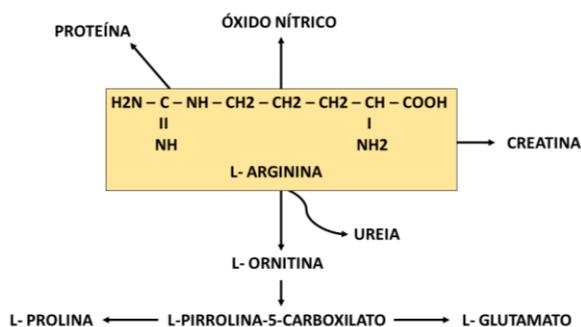


Figura 7: Sínteses metabólicas realizadas pela arginina.

Fonte: Adaptado de Ebert (2005).

Dentre os compostos sintetizados a partir da arginina, o óxido nítrico (NO) se insere como um dos compostos mais importantes devido sua função de sinalização na neurotransmissão, vasodilatação e resposta imune de mamíferos (DAVYDOV et al., 2014). O NO é sintetizado por três isoformas de NO sintases (NOS): neural (nNOS), induzível (iNOS) e endotelial (eNOS). Entretanto, somente o iNOS foi identificado em monócitos e macrófagos (TENOPOULOU; DOULIAS, 2020).

A disponibilidade de L-arginina para óxido nítrico sintases (NOSs) é parcialmente controlada pelas isoenzimas da arginase, sendo a arginase I e arginase II. As duas isoenzimas são expressas em vários tecidos, incluindo o pulmão, entretanto, apresentam uma distribuição subcelular diferente, pois a arginase I está localizada no citosol e a arginase II nas mitocôndrias (GRASEMANN; RATJEN, 2012).

Estudos realizados por Viana (2010) demonstraram que a arginina atua também desempenhando papel de proteção no processo de translocação bacteriana através da organização e preservação da integridade da mucosa intestinal. Outro achado foi a participação da arginina na modulação da resposta imune, onde a mesma faz o controle da produção sérica de citocina Th1 e Th2, além de elevar a biodisponibilidade de IgA na mucosa intestinal.

Segundo Mendonça (2018) a produção de arginina em suínos pode ocorrer por três vias diferentes (células renais, enterócitos e hepatócitos) e liberada na corrente sanguínea para ser absorvida e aproveitada por outros órgãos. Em leitões, a síntese deste aminoácido acontece tanto na via intestinal-real, quanto nos enterócitos. No entanto, a síntese em grande quantidade na via intestino-renal acontece a partir do 20º dia de vida. Enquanto isso, nos animais adultos ocorre primordialmente pelo eixo intestino-real, a partir da glutamina, glutamato e prolina.

Bem et al. (2020) observaram que a suplementação de 0,6% de arginina à dieta láctea dos leitões desmamados, garantiram aumento das concentrações séricas de IgA e IgG em comparação com a dieta à base de milho e soja. Além disso, a suplementação de L-Arginina melhorou a integridade intestinal, reduziu a incidência de diarreia na fase de creche e aumentou o peso relativo do baço, posto que esse órgão está associado ao sistema imunológico, com capacidade de efetuar a filtração do sangue e eliminar partículas antigênicas e microbianas. Para Duff e

Daly (2002) a suplementação de arginina também melhora a resposta do sistema imune inato, potencializando a citotoxicidade dos macrófagos e as NKs.

2.4.2.2. Glutamina

Outro aminoácido imprescindível para o sistema imune do leitão desmamado é a glutamina (Figura 8). Esta, por sua vez, é o aminoácido presente em grandes quantidades no plasma de mamíferos e é ativamente transportada e metabolizada em quase todos os tecidos (LABOW; SOUBA, 2000).

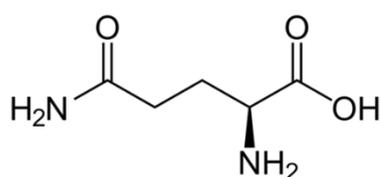


Figura 8: Composição estrutural da glutamina.

Fonte: Torres (2018).

É relatado na literatura que assim como a arginina, a glutamina isolada ou associada a outros aminoácidos ajuda na digestão e absorção de nutrientes, além de melhorar o sistema imunológico de leitões desmamados (XIONG et al., 2019). A L-Glutamina junto ao ácido glutâmico (Figura 9), favorecem a diferenciação dos enterócitos no lúmen intestinal dos animais pois, dessa forma, aumentam a produção de poliaminas por meio da expressão do gene da ornitina descarboxilase. Esse processo favorece a proliferação e a maturação das células do TGI (SILVA et al., 2022).

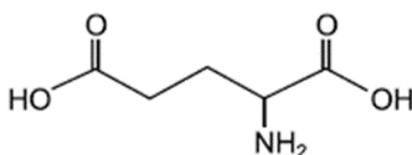


Figura 9: Estrutura do ácido glutâmico.

Fonte: Alvez (2013).

Calder e Newsholme (2002) destacaram que a glutamina é o aminoácido livre mais abundante na corrente sanguínea e no organismo, estando primordialmente implicada no transporte de nitrogênio entre os órgãos. Vários tecidos podem

sintetizar a glutamina, no entanto, apenas alguns produzem quantidades significativas, são eles: pulmão, cérebro e músculo esquelético. Em contrapartida, a glutamina é utilizada essencialmente pelo rim, fígado, intestino delgado e células do sistema imune.

Conforme Duarte (2018) as células de multiplicação rápida (macrófagos, enterócitos e linfócitos) utilizam a glutamina como fonte básica de energia. Além disso, este aminoácido atua estabelecendo a estrutura e função da barreira intestinal, haja vista que nos primeiros dias após o desmame, os leitões apresentam lesões no epitélio intestinal devido ao baixo consumo de glutamina e sua quantidade ínfima de biossíntese. Caldara et al. (2010) avaliaram a influência da glutamina sobre o *turnover* do carbono da mucosa intestinal de leitões desmamados sobre seu processo de renovação e, assim concluíram que a suplementação de 1% de glutamina nessa fase de criação acelerou o *turnover* do carbono da mucosa intestinal. Esse processo indica uma resposta positiva quanto a renovação do tecido intestinal.

Zadra et al. (2012) avaliaram o uso da glutamina na dieta de leitões em fase de creche e observaram que a suplementação da glutamina com seus análogos não demonstrou alterações na morfometria intestinal. Por outro lado, Molino et al. (2012) avaliaram a adição de glutamina + glutamato dos 21 aos 35 dias na dieta de leitões desmamados. Em vista disso, concluíram que a inclusão desses aminoácidos melhorou o desempenho e a morfologia da mucosa intestinal dos leitões.

2.5. Efeitos do pós-desmame sobre a microbiota intestinal

Como mencionado ao longo deste trabalho, o TGI dos suínos é constituído por uma diversificada população de microrganismos, sendo formado em sua maioria por fungos e bactérias que vivem em conformidade entre si e com o organismo hospedeiro. A conformidade entre esses agentes possibilita o bom desenvolvimento de processos fisiológicos, como a digestão, absorção e metabolismo de nutrientes, estabilização do sistema imune e proteção contra patógenos (CINERGIS, 2020).

Após o nascimento do leitão, a microbiota evolui de uma comunidade modesta para uma comunidade diversificada e complexa. As primeiras fontes de colonização da microbiota intestinal se fazem por meio de agentes maternos

advindos da amamentação e também do ambiente externo. Inicialmente, o intestino do leitão jovem é colonizado por *Escherichia coli* e *Streptococcus* sp. Adicionalmente, através da ingestão do colostro e posteriormente do leite, tem-se a presença de bactérias ácido lácticas (*Lactobacillus* sp. e *Bifidobacterium* sp.) (KONSTANTINOV, 2006; KNECHT 2020). Entretanto, durante o desmame ocorre a substituição gradativa do leite materno rico em gordura, lactose e caseína, para dieta sólida composta por amidos, óleos e proteínas vegetais (SANTOS et al., 2021). Esse processo é o precursor da desestabilidade (disbiose) do meio microbiano.

Neste sentido FONSECA e COSTA (2010) afirmaram que a ocorrência da disbiose intestinal em virtude do desmame tem sido precursora do comprometimento do sistema imune causando susceptibilidade à infecções e, conseqüentemente, favorecimento da proliferação de bactérias patogênicas (*Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella choleraesuis* e *Salmonella typhimurium*) e decréscimo na quantidade de bactérias benéficas (*Lactobacillus sobrius*, *L. acidophilus* e *L. reuteri*). Uma das conseqüências dessa alteração é a perda de peso e o crescimento lento dos leitões (KNECHT et al., 2020).

Ainda conforme Knecht et al. (2020) o menor número de bactérias comensais possibilita o desenvolvimento de diarreia pós-desmame (Figura 10). Assim, com as vilosidades intestinais danificadas, os microrganismos aceleram a divisão celular no epitélio do intestino delgado fazendo com que ocorra a descamação. Além disso, ocorre uma redução no consumo de ração, muito em virtude de uma reação natural do organismo em obter tempo para adaptar o sistema digestório à nova dieta (SANTOS; MASCARENHAS; OLIVEIRA, 2016).

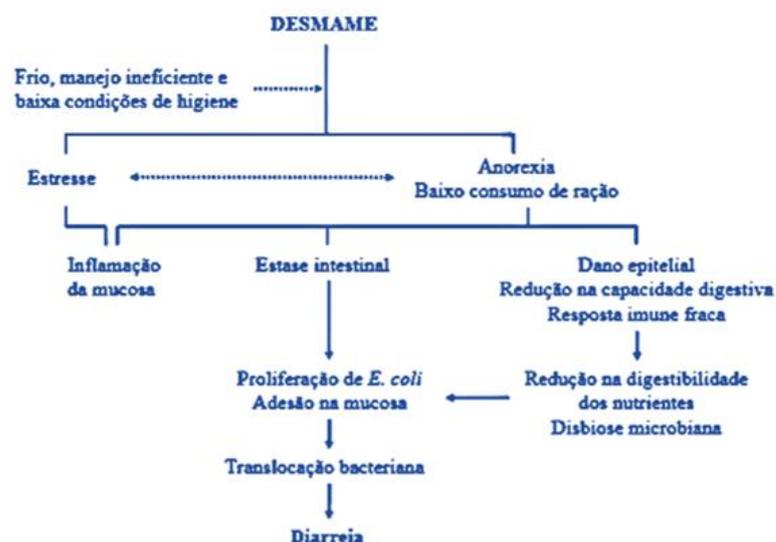


Figura 10: Fluxograma dos efeitos ocasionados pelo desmame.

Fonte: Souza (2021).

Devido os leitões apresentarem o sistema digestório imaturo e incapazes de produzir enzimas que digerem compostos constituintes da parede celular vegetal, faz necessário o fornecimento de ração para os leitões ainda na fase de lactação. Essa medida visa adaptar o intestino para aprimorar a produção de enzimas capazes de digerir dietas à base de vegetais tanto após o desmame quanto nas fases subsequentes (FERREIRA, 2018).

Inicialmente, os leitões produzem pequenas quantidades de enzimas intestinais (sacarase e maltase), enzimas pancreáticas, tripsina e quimiotripsina, contudo o aumento na produção dessas enzimas decorre a partir da segunda semana de vida. Apesar disso, o estresse ocasionado pelo desmame reduz a síntese dessas enzimas, tendo seus níveis restabelecidos mediante a adaptação à dieta. Dessa forma, durante o pós-desmame dos leitões, o desenvolvimento do TGI poderá ser fortalecido utilizando ingredientes altamente digestíveis, o que facilita a ação enzimática, melhorando a digestão e absorção dos nutrientes (MATOS, 2015).

A dieta é um dos fatores mais importantes que favorece a completude da microbiota (GEREMIA et al., 2021). Por isso, Rist et al. (2013) observaram que a ingestão excessiva de proteínas por parte dos leitões estimulou o crescimento de espécies potencialmente patogênicas, como *Clostridium perfringens*, e reduziu a contagem fecal de Bifidobactérias benéficas. Enquanto isso, a fim de promover a estabilidade da microbiota intestinal de leitões desmamados, Xiang et al. (2020)

constatarem que a intervenção precoce com transplante de microbiota fecal combinado com *Clostridium butyricum* e *Saccharomyces boulardii* (FMT - CS) controla a estrutura e intensifica a maturação da microbiota nativa. Além do mais, propiciou o desenvolvimento do sistema imunológico. Contudo, a interação com o complexo imune requer estudos mais amplos para ser elucidado.

Segundo Guevarra et al. (2019) o TGI dos leitões apresenta um aumento expressivo na quantidade dos gêneros *Prevotella* sp. e *Lactobacillus* sp. após o desmame. O primeiro gênero é reconhecido por metabolizar polissacarídeos não amiláceos (PNAs) oriundos de plantas em ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), além de produzir enzimas (β -glucanase, manase e xilanase) capazes de degradar os polissacarídeos da parede celular de vegetais. Enquanto isso, os *Lactobacillus* sp. metabolizam carboidratos (oligossacarídeos e amido) que são fermentados no intestino grosso (IG) em AGCC.

Diante desses desafios, torna-se necessário o implemento de estratégias nutricionais que atuem na proteção da microbiota intestinal do leitão desmamado. E, para isso, o aprimoramento na utilização de aditivos, sobretudo dos probióticos e prebióticos vem se tornando cada vez mais importantes na atividade suinícola, porque aumentam a capacidade acidificante do TGI, diminuindo a multiplicação de bactérias patogênicas (ALVES, 2020). Esse fato se deve ao banimento do uso dos antibióticos na produção animal, devido a uma possível evolução de resistência microbiana perante os antimicrobianos (MENDÉZ et al., 2022).

2.5.1. Ação dos probióticos e prebióticos sobre a microbiota intestinal

Probióticos são microrganismos vivos, administrados em quantidades adequadas, que conferem o equilíbrio da comunidade microbiana do TGI, tendo como resultado o benefício à saúde do hospedeiro (SANDERS, 2003). De modo paralelo, os prebióticos são definidos como componentes alimentares não digeríveis capazes de estimular seletivamente a proliferação ou atividade de populações de bactérias desejáveis no cólon. O fornecimento combinado do probiótico junto ao prebiótico é denominado simbiótico (SAAD, 2006).

Adicionalmente, ainda segundo Saad (2006) o efeito simbiótico pode ser direcionado às diferentes regiões “alvo” do TGI, como os intestinos delgado e

grosso. O consumo de probióticos e de prebióticos selecionados apropriadamente pode aumentar os efeitos benéficos de cada um deles. Como os prebióticos são fontes de fermentação prontamente disponíveis para probióticos, os prebióticos podem melhorar a sobrevivência de cepas probióticas administradas concomitantemente, resultando em vantagens para o hospedeiro que os microrganismos vivos oferecem. Conseqüentemente, os prebióticos ajudam os probióticos a manipular as comunidades microbianas intestinais, diminuindo o pH luminal e estimulando o sistema imunológico do hospedeiro, levando à produção de substâncias antimicrobianas (GUEVARRA et al., 2019).

A influência benéfica dos probióticos sobre a microbiota intestinal inclui fatores como competição e efeitos imunológicos, resultando em um aumento da resistência contra patógenos (PUUPPONEN-PIMIÄ et al., 2002). O que há de questionamento recente na literatura é se os probióticos precisam necessariamente estarem “vivos” para induzir uma resposta imunomoduladora. Nesse caso, estudos mais amplos precisam ser realizados para sanar esse questionamento (VANDENPLASA, 2015).

Existem uma variedade de probióticos que são incorporados à nutrição dos leitões (Figura 11), principalmente na fase de creche quando ocorre maior exposição dos animais frente a desafios sanitários. Nesta circunstância, quando administrados para suínos, os probióticos causam efeitos principalmente no cólon e no ceco onde existem variados grupos de microrganismos, além de aumentar a produção e a atividade enzimática no processo de digestão recorrente no intestino (OLIVEIRA et al., 2021).

• <i>Lactobacillus</i>	• <i>Bifidobacterium</i>	• Bactérias ácido lácticas	• Bactérias não ácido lácticas
<i>L. amylovorus</i>	<i>B. Adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Bacillus cereus var. toyoi</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Escherichia coli cepa nissle</i>
<i>L. crispatus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>
<i>L. delbrueckii subsp. bulgarius</i>	<i>B. breve</i>	<i>Leuconsto mesenteroides</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L. gallinarum</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Sporolactobacillus acidilactici</i>	
<i>L. johnssonii</i>	<i>B. longum</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	
<i>L. paracasei</i>			
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. rhamnosus</i>			

Figura 11: Principais probióticos utilizados na alimentação animal.

Fonte: Adaptado de Oliveira et al. (2021).

Buscando corroborar os benefícios dos probióticos utilizados na alimentação de leitões desmamados, Lan, Lee e Kim (2016) observaram que a suplementação de 0,1% de probióticos multicepas à base de *Bacillus licheniformes* e *Bacillus subtilis* na dieta de leitões desmamados aos 28 dias melhorou a digestibilidade dos nutrientes. Além disso, foi observado melhora no desempenho, equilíbrio da microbiota intestinal e queda nas emissões fecais de gases nocivos, tais como a amônia (NH₃) e o sulfeto de hidrogênio (H₂S).

O bom desempenho no crescimento dos animais e a boa digestibilidade dos nutrientes também foram fatores observados por Jorgensen et al. (2016), ao avaliarem a introdução de 400 mg/Kg de um probiótico à base de *Bacillus subtilis* e *Bacillus licheniformis* na alimentação de leitões desmamados aos 28 dias de vida até os 182 dias.

Por outro lado, Santos, Mascarenhas e Oliveira (2016) avaliaram a inclusão de aditivos antibiótico (bacitracina de zinco 125 g/T), probiótico (*Bacillus subtilis* 30 g/T) e prebiótico (0,2% mananoligossacarídeo) na dieta de leitões a partir de 22 aos 54 dias de vida e não observaram efeito sobre o desempenho dos animais. De mesmo modo, Dumitru et al. (2019) também não observaram diferenças estatísticas ao adicionar 1,6 x 10⁹ UFC/mL de *Bacillus subtilis* na dieta de leitões desmamados aos 30 dias de idade, entretanto, observou-se melhora na saúde intestinal, o que fez reduzir a incidência de diarreia. A diferença entre os microrganismos pode impactar

no modo de ação, assim como a dosagem, podem interferir nos resultados encontrados na literatura (VIEITES et al., 2020).

Posto isso, além da atuação dos probióticos em fomentar o crescimento de microrganismos benéficos, esses compostos também podem atuar como aditivos funcionais. Tais mecanismos de atuação é o que vem sendo buscado pelos mercados internos e externos, tornando-se o principal motivo da utilização dos probióticos (LIMA et al., 2020).

Conforme Ferreira (2020) prebióticos são compostos intencionalmente adicionados à dieta ou estão presentes naturalmente no alimento. Os prebióticos são dificilmente digeridos ou absorvidos, porém são fermentados seletivamente por bactérias benéficas no TGI dos animais, promovendo assim melhorias à saúde e desempenho. Entre os prebióticos, destaca-se os carboidratos, em especial os oligossacarídeos, que segundo Lima (2020) são combinações de açúcares em graus distintos de polimerização e são considerados como as principais fontes de prebióticos.

Lima et al. (2020) relata que a busca recente por alternativas como os prebióticos têm se intensificado, visando a obtenção de produtos capazes de proporcionar condições favoráveis para os animais atingirem sua capacidade máxima de desempenho produtivo. No mercado, entre os prebióticos mais utilizados na nutrição animal, destacam-se os frutoligosacarídeos (FOS) e mananoligosacarídeos (MOS), que são incluídos em dietas de suínos associados com outros produtos, pelo fato de proporcionarem benefícios no sistema imunológico e conseqüentemente no ambiente intestinal.

Dentre as atividades biológicas nas quais os FOS promovem, destaca-se a produção de AGCC. Estes compostos são cruciais para manutenção da saúde do hospedeiro, muito em razão de sua performance na proliferação das células da mucosa, controle da inflamação, da absorção mineral e eliminação de resíduos nitrogenados e gases (hidrogênio, dióxido de carbono, metano), através do processo de fermentação. Outro mecanismo e ação importante que pode ser destacado é a capacidade de ligação do AGCC à receptores de células imune, ativando os receptores acoplados à proteína G (GPR). Esta ligação afeta o recrutamento de leucócitos para locais inflamatórios, e suprime a produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas (GALDINO, 2017; FRANCO-ROBLES; LÓPEZ, 2015).

De maneira concomitante, os MOS agem adsorvendo bactérias gram-negativas contendo fimbria tipo I, impedindo que essas bactérias se fixem nos *villus* e a competição nos sítios de ligação do epitélio intestinal (Figura 12). Vale ressaltar que tanto a *E. Coli* quanto a *Salmonella* sp. apresentam 70% e 53% de fimbria tipo I, respectivamente. Outros mecanismos de ação dos MOS é a modulação do sistema imune, estímulo à produção de anticorpos, redução da taxa de *turnover* da mucosa e, de modo consequente, favorecimento no aumento da taxa de crescimento, eficiência e conversão alimentar (DE BARROS, 2012).

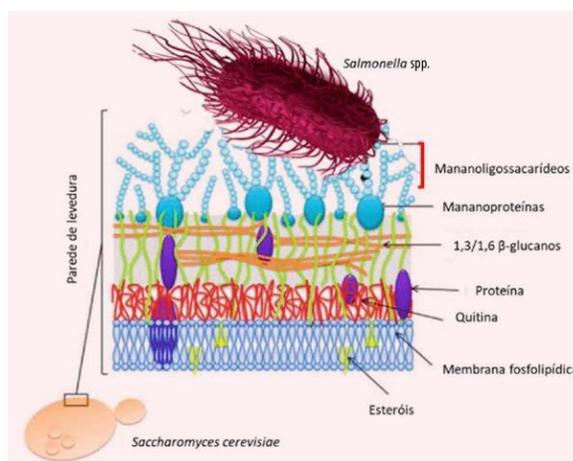


Figura 2: Estrutura da parede celular e modo de ação dos MOS.

Fonte: Lisboa, 2022.

De maneira geral, os prebióticos fomentam o bom desenvolvimento da microbiota benéfica (*Lactobacillus* sp. e *Bifidobacterium* sp.), com capacidade de produzir substâncias imunoestimulatórias, citocinas, proliferação de células mononucleares, fagocitose macrófaga, além de eliminação e indução da síntese de imunoglobulinas (IgA) (BUDIÑO, 2007). Ademais, os prebióticos atuam na adsorção de micotoxinas, estímulo do sistema imune, o que melhora e protege a mucosa reduzindo lesões intestinais e propiciando maior altura dos vilos e profundidade de cripta (FERREIRA, 2020).

Por esta razão, Ramos (2020) realizou dois estudos simultâneos com o objetivo de avaliar os efeitos do uso de diferentes misturas dos prebióticos MOS, β -glucano, FOS, Galactoligosacarídeo (GOS) na dieta de leitões recém-desmamados (21 dias de idade) comparados à dieta contendo colistina. A partir disso concluiu-se que, de forma geral, em ambos os experimentos as dietas contendo diferentes misturas de prebióticos proporcionaram, de maneira direta e indireta condições para

melhor manutenção do equilíbrio da saúde intestinal, refletindo-se sistematicamente melhorias às variáveis de desempenho animal.

Por outro lado, Zangeronimo et al. (2022) não observaram efeito dos aditivos testados para suínos na fase de pós-desmame, ao avaliarem o desempenho, a consistência fecal e os parâmetros sanguíneos de suínos na fase de creche, quando suplementados com prebiótico (0,2% - MOS), probiótico (*Bacillus subtilis* 30g/tonelada) e antibiótico (bacitracina de zinco 125 g/tonelada) aos 22 dias de vida.

Da Silva et al. (2012) realizaram um estudo cujo objetivo foi avaliar níveis de MOS adicionados à dieta de leitões na fase creche. Embora tenham observado redução na incidência de diarreia nos animais alimentados com dieta contendo 0,2% de MOS, a adição deste prebiótico não proporcionou melhoria de desempenho e resposta imunológica dos leitões. Em outro estudo, Budiño, Castro Júnior, e Otsuk (2010) avaliaram a inclusão de níveis de FOS à dieta de leitões desmamados aos 23 dias de idade e, dessa maneira, concluíram que a suplementação de 0,3% de FOS influenciou positivamente no ganho de peso. Porém, não verificaram diferenças significativas na conversão alimentar ou na incidência de diarreia.

A obtenção de resultados variados pode ocorrer em detrimento a não fermentação desses compostos somente por *Bifidobacterium* sp. e/ou *Lactobacillus* sp., mas também por populações potencialmente patogênicas, o que diminui o seu efeito benéfico. Outros fatores relevantes são as diferenças na estrutura química e propriedades físico-químicas ou a variação na percentagem de compostos prebióticos presentes ou adicionados à dieta, bem como o nível de estresse do animal e as condições sanitárias das instalações (SILVA; NÖRNBERG, 2003).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O intestino deixou de ser visto apenas como um órgão de digestão e absorção, e passou a ser evidenciado com mais relevância nas ações do sistema imunológico. O conhecimento das características dos nutrientes tornou possível a otimização da resposta imune do TGI, o que acarretou na melhora dos índices zootécnicos na suinocultura. Este tema ainda requer estudos mais abrangentes para chegar a um consenso quanto às interações do TGI e o complexo sistema imunológico a ele relacionado, principalmente no que tange o pós-desmame dos leitões.

4. REFERÊNCIAS

- ABBAS, Abul. LICHTMAN, Andrew; PILLAI, Shiv. **Imunologia Básica: Funções e distúrbios do sistema imunológico**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
- ABBAS, Abul; LICHTMAN, Andrew; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.
- ABREU, Márvio *et al.* Glutamina, nucleotídeos e plasma suíno em rações para leitões desmamados. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 39, n. 3, p. 520–525, 2010.
- ALVES, Jefferson. Microbiota intestinal do leitão: fatores de interferência, modulação e importância das bactérias ácido-láticas. **Agroceres multimix**, 14 out. 2020. Disponível em: <<https://agroceresmultimix.com.br/blog/microbiota-intestinal-do-leitao-fatores-de-interferencia-modulacao-e-importancia-das-bacterias-acido-laticas/>>. Acesso em: 11 de jun. 2021.
- ALMEIDA, Cybele; RIZZATTI, Bárbara; CORTES, Juan. Citocinas. **Imunologia**. 2004. Disponível: <<http://jararaca.ufsm.br/websites/imunologia/b46d81ad56d0fa0c196d351ba7e53ed8.htm>>. Acesso em 12 de dez. 2022.
- ANDRADE, Carla. **Levedura hidrolisada como fonte de nucleotídeos para leitões recém-desmamados**. 2009. 92f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Ciência Animal e Pastagens - Universidade de São Paulo Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz", Piracicaba, 2009.
- ANDRADE, Carla. **Nucleotídeos na alimentação de leitões recém-desmamados**. 2013. 81f. Tese Doutorado em Ciências) - Ciência Animal e Pastagens - Universidade de São Paulo Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz", Piracicaba, 2013.
- BARARDI, Célia; CAROBREZ, Sonia; PINTO, Agnaldo. **Imunologia**. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2010.
- BEM, Fan. *et al.* Supplementation of diets for piglets with L-Arginine and powdered whole milk. **Arquivos Brasileiros de Psicologia**, v. 50, n. 6, p. 863–873, 2020.
- CALDARA, Fabiana *et al.* Glutamine and carbon turnover of the intestinal mucosa of weaned piglets. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 39, n. 12, p. 2664–2669, 2010.
- CALDER, Philip; NEWSHOLME, Philip. Glutamine and the Immune System. **CABI Digital library**, 2002. p. 430.
- CARRILHO, Fernanda. Influência da nutrição sobre o sistema imune intestinal. v. 5, n. 3, p. 163–174, 2010.
- CHAMONE, Julieta *et al.* Fisiologia Digestiva de Leitões. **Nutritime**, v. 7, p. 1353–1363, 2010.
- CHE, Lianqiang *et al.* Dietary nucleotides supplementation improves the intestinal development and immune function of neonates with intra-uterine growth restriction in a pig model. **Plos one**, v. 11, n. 6, p. 1–18, 2016.

DANIEL, Amanda Gabrielle de Souza. **Diversidade microbiana intestinal de suínos saudáveis e afetados por disenteria suína e enteropatia proliferativa**. 2018. 119f. Tese (Pós-graduação em Ciência Animal) - Patologia Animal - Universidade Federal De Minas Gerais Escola, Belo Horizonte, 2018.

DAVYDOV, Roman *et al.* Enzymatic and Cryoreduction EPR Studies of the Hydroxylation of Methylated N. **Biochemistry**, v. 53, p. 6511–6519, 2014.

DUARTE, Marcos Elias. **Uso de Aginogut e enximas na dieta de suínos durante a lactação e creche**. 2018. 85f. Tese (Doutorado em Zootecnia) - Zootecnia - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2018.

DUFF, Michael; DALY, John. 5 - Arginine and Immune Function.pdf. In: P.C. CALDER, UNIVERSITY OF SOUTHAMPTON, U. (Ed.). **Nutrition and immune function**. 1. ed. The Nutrition Society: Philip C. Calder e Catherine J. Field, 2002. p. 430.

EBERT, André Ricardo. **Alimentação líquida artificial para leitões dos 2 aos 21 dias de idade**. 2005. 173f. Tese (Doutorado em Zootecnia) - Alimentação de Suínos - Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, Porto Alegre, 2005.

EVOY, Denis *et al.* Immunonutrition: The role of arginine. **Nutrition**, v. 14, n. 7–8, p. 611–617, 1998.

FARIAS, C. E. M. **Nucleotídeos**, 2008. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbnmnnibpcajpcglcfeindmkaj/https://wp.ufpel.edu.br/aquitembioquimica/files/2018/06/05-Nucleotídeos-e-Ácidos-Nucléicos-PDF.pdf>. Acesso em: 22 de ago. 2022.

FRANCISCHETTI, Ieda. *et al.* Os leucócitos e a resposta inflamatória na lesão de. **Revista Brasileira Cirurgia Cardiovascular**, v. 25, n. 4, p. 575–584, 2010.

FRANCO-ROBLES, Elana; LÓPEZ, Mercedes. Implication of Fructans in Health: Immunomodulatory and Antioxidant Mechanisms. **The scientific world journal**, v. 15, p. 1–15, 2015.

GENOVA, Jansler. L. *et al.* Aminoácidos limitantes na nutrição de suínos. **Nutritime**, v. 14, n. 5, p. 7032–7045, 2017.

GENOVA, Jansler *et al.* Digestão e necessidades de aminoácidos em dietas para gatos. **Nutritime**, v. 12, p. 4244–4254, 2015.

GRASEMANN, Hartmut; RATJEN, Felix. Nitric Oxide and L-Arginine Deficiency in Cystic Fibrosis. **Current pharmaceutical design**, v. 18, n. 5, p. 726–736, 2012.

HANNAS, Melissa. **Imunonutrição em suínos: Fundamentos, conceitos e imunonutrientes**. In: IV Congresso Latino Americano de Nutrição Animal - IV CLANA, 2010, São Paulo. Anais. São Paulo: [s.n], 2010. p. 135-148.

HEO, Jeon *et al.* 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, n. 2, p. 207–237, 2013.

HUMPHREY, B.; ZHAO, J.; FARIS, R. Review: Link between intestinal immunity and practical approaches to swine nutrition. **Animal**, v. 13, n. 11, p. 2736–2744, 2019.

ITURRY-YAMAMOTO, Germán; PORTINHO, Ciro. Sistema complemento: ativação, regulação e deficiências congênitas e adquiridas. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 47, n. 1, p. 41–51, 2001.

JORGENSEN, Jens *et al.* Effects of a Bacillus-based probiotic and dietary energy content on the performance and nutrient digestibility of wean to finish pigs. **Animal feed science and technology**, v. 221, p. 24, 2016.

KAMIMURA, Regis. **Aditivos nas rações de leitões e seus efeitos no intestino delgado**. 2013. 94f. Tese (Pós-graduação em Ciência Animal) - Produção Animal - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2013.

KIERSZENBAUM, Abrahan; TRES, Laura. **Histologia e Biologia Celular: Uma introdução à patologia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

KUMMER, Rafael. *et al.* Fatores que influenciam o desempenho dos leitões na fase de creche. **Acta scientiae veterinariae**, v. 37, n. Supl 1, p. 195–210, 2009.

KUTSCHENKO Marianne *et al.* Nutrição de Aminoácidos para Leitões: Uma visão da indústria. **Ajinomoto**. p. 15, 2012.

LISBOA, Verônica. BIOWALL®: solução eficaz, segura e natural no combate à Salmonella na avicultura. 2022. **aviNews.com**. Disponível em: <<https://avinews.com/pt-br/biowall-solucao-eficaz-segura-natural-combate-salmonella/>>. Acesso em: 12 dez. 2022.

LOVATO, Gustavo Dias. **Alimentação sequencial para suínos e aves: efeito sobre o desempenho e metabolismo energético e proteico**. 2017. 98f. Tse (Doutorado em Zootecnia) - Produção Animal - Universidade do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

MAGALHÃES, Paula *et al.* Construindo os ácidos nucleicos. **Genética na Escola**, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 12–19, 2011. Disponível em: <<https://www.geneticanaescola.com.br/revista/article/view/109>>. Aceso em: 8 de set. 2022.

MARIANO, Peixoto Kauana. **Nutrição e função imune**. 2011. 53f. Dissertação (Pós-graduação em Ciência Animal) - Patologia, Clínica e Cirurgia Animal - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2011.

MENDONÇA, Ingrid Barbosa de. **Suplementação de ácido guanidinoacético para matrizes suínas e suas progênes: desempenho dos leitões na fase de creche**. 2018. 41f. Dissertação (Pós-graduação em Zootecnia) - Nutrição Animal e Forragicultura - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.

MESQUITA JÚNIOR, Danilo *et al.* Sistema Imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 5, n. 3, p. 552–580, 2010.

MOESER, Adam; POHL, Calvin; RAJPUT, Mrigendra. Weaning stress and gastrointestinal barrier development: Implications for lifelong gut health in pigs. **Animal nutrition**, v. 3, n. 4, p. 313–321, 2017.

MOLINO, Juliano *et al.* L-glutamine and L-glutamate in diets with different lactose levels for piglets weaned at 21 days of age. **Revista Brasileira de Zootecnia**. v. 41,

n. 1, p. 98–105, 2012.

NEPOMUCENO, Giane. Nutrição de aminoácidos essenciais para leitões. **Rural centro**. [s.l.], 2016. Disponível em: <<https://ruralcentro.com.br/analises/nutricao-de-aminoacidos-essenciais-para-leitoes-6129>>. Acesso em: 5 de jan. 2022.

OLIVARES-VILLAGÓMEZ, Danyvid; KAER, Luc. Intestinal Intraepithelial Lymphocytes: Sentinels of the Mucosal Barrier. **Trends in immunology**, v. 39, n. 4, p. 264–275, 2018.

PERRICONE, Vera. *et al.* Effects of nucleotides administration on growth performance and immune response of post-weaning piglets. **Italian journal of animal science**, v. 19, n. 1, p. 295–301, 2020.

PIOVACARI, Silva *et al.* Imunonutrição. **Einstein**, v. 6, p. 41–43, 2008.

PLUSKE, John; TURPIN, Diana; KIM, Jae. Gastrointestinal tract (gut) health in the young pig. **Animal nutrition**, v. 4, n. 2, p. 187–196, 2018.

RIBEIRO, Andéa; PINHEIRO, Cátia; GIANFELICE, Mario. Nutrientes que afetam a imunidade dos leitões. **Acta scientiae veterinariae**, v. 36, n. Supl 1, p. 119–124, 2008.

ROSSI, Patrícia; XAVIER, Eduardo; RUTZ, Fernando. Nucleotídeos na nutrição animal. **Revista Brasileira de Agrociencia**, v. 13, n. 1, p. 5–12, 2007.

SALERI, Roberta. *et al.* O sistema imunológico e a imunidade no suíno: imunidade materna e neonatal. **3tres3**, [s.l.], 2020. Disponível em: <https://www.3tres3.com.br/artigos/imunidade-no-suino-imunidade-materna-e-neonatal_1006/>. Acesso em: 1 de fev. 2020.

SANTANA, Renato Simões. **Mamada parcelada e sua influência nos níveis de imunidade e peso médio de leitões**. 2009. 29f. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade de Rio Verde, Rio Verde, 2009.

SANTOS, Gabryele. A. *et al.* Impacto do tipo de desmame sobre os leitões: revisão de literatura / Impact of weaning type on piglets: literature. **Brazilian journal of development**, v. 7, n. 9, p. 92351–92366, 2021.

SANTOS, Letícia; MASCARENHAS, Alessandra; OLIVEIRA, Helder. O. Fisiologia digestiva e nutrição pós desmame em leitões. **Nutritime**, v. 13, n. 1, p. 4570–4584, 2016.

SANTOS, Verônica *et al.* Imunonutrição em aves e suínos: fundamentos e imunonutrientes. **Nutritime**, v. 12, n. 6, p. 4411–4425, 2015.

SAUER, Nadja. *et al.* The effects of pure nucleotides on performance, humoral immunity, gut structure and numbers of intestinal bacteria of newly weaned pigs. **Journal of animal science**, v. 90, n. 9, p. 3126–3134, 2012.

SILVA, David *et al.* Addition of L-Glutamine + Glutamic Acid and L-Arginine to the diet of weaned piglets. **Anais da academia brasileira de ciencias**, v. 94, n. 1, p. 1–13, 2022.

SITANAKA, Natália Yoko. **Suínos artigo técnico creep feeding-uma prática promissora para a nova realidade na suinocultura** Por Dra. Natália Yoko Sitanaka

Gerente Técnica de Formulação E Nutrição, 2019. Disponível em: <https://www.polinutri.com.br/upload/artigo/258_p.pdf>. Acesso em: 19 de set. 2022.

SCHOKKER, Dirkjan. *et al.* Supplementation of fructooligosaccharides to suckling piglets affects intestinal microbiota colonization and immune development. **Journal of animal science**, v. 96, n. 6, p. 2139–2153, 2018.

TENOPOULOU, Margarita; DOULIAS, Paschalis-Thomas. Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism. **F1000Research**, v. 9, p. 1–10, 2020.

TEVA, Antônio; FERNADEZ, José; SILVA, Valmir. Capítulo 1: Imunologia. **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde**, v. 1, p. 19–124, 2009.

TISSI, Lígia. Função, atuação e origem das citocinas no organismo | Colunistas. **Sanar**. 2021. Disponível em: <<https://www.sanarmed.com/funcao-atuacao-e-origem-das-citocinas-no-organismo-colunistas>>. Acesso em: 12 dez. 2022.

TIZARD, Ian. **Imunologia veterinária**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

VALINI, Graziela *et al.* Dietary nucleotide supplementation as an alternative to in-feed antibiotics in weaned piglets. **Animal**, v. 15, n. 1, p. 1-8, 2021.

VALLIM, Diogo; TEIXEIRA, João; FERRARI, Jéssica. Suinocultura: Minha empresa sustentável para atuais e futuros empresários. **Sebrae Cuiabá**, 2016. p. 32.

VIANA, Mirelle Lomar. **Arginina no processo de translocação bacteriana: permeabilidade intestinal, vias de ação e resposta imunológica na obstrução intestinal induzida em camundongos**. 2010. 75f. Tese (Pós-graduação em Ciência de Alimentos) - Sistema Imunológico - Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.

WALKER, William; CARVER, Jane. The role of nucleotides in human nutritions. **Nutritional biochemistry**, v. 6, n. 32, p. 58–72, 1995.

WIARDA, Jayne *et al.* Intraepithelial t cells diverge by intestinal location as pigs age. **Frontiers in immunology**, v. 11, n. 1139, p. 1–16, 2020.

XIA, Jiangying *et al.* Research progress on diarrhoea and its mechanism in weaned piglets fed a high-protein diet. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 106, n. 6, p. 1277–1287, 2022.

XIONG, Xia. *et al.* Nutritional intervention for the intestinal development and health of weaned pigs. **Veterinary science**, v. 6, n. 46, p. 1–14, 2019.

ZADRA, Willian *et al.* **Uso de glutamina na dieta de leitões em creche: uma abordagem meta-analítica**. In: XXVIII ENCONTRO ANUAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 2019, Ponta Grossa. Anais. Ponta Grossa: Universidade Estadual de Ponta Grossa, 2019, p. 1-4.

ZHAXI, Yingpai. *et al.* Duan-Nai-An, A Yeast Probiotic, Improves Intestinal Mucosa Integrity and Immune Function in Weaned Piglets. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1–14, 2020.