



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

DAVID FERNANDES GAVIOLI

**USO DE 1,25-DIHIIDROXIVITAMINA D₃ GLICOSÍDEO NO
DESEMPENHO REPRODUTIVO DE FÊMEAS SUÍNAS E SUA
PROGÊNIE**

Londrina
2020

DAVID FERNANDES GAVIOLI

**USO DE 1,25-DIHIIDROXIVITAMINA D₃ GLICOSÍDEO NO
DESEMPENHO REPRODUTIVO DE FÊMEAS SUÍNAS E SUA
PROGÊNIE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Caio Abércio da Silva

Londrina
2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

G283 Gavioli, David Fernandes.
Uso de 1,25-dihidroxitamina D3 glicosídeo no desempenho reprodutivo de fêmeas suínas e sua progênie / David Fernandes Gavioli. - Londrina, 2020.
93 f. : il.

Orientador: Caio Abércio da Silva.
Tese (Doutorado em Ciência Animal) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, 2020.
Inclui bibliografia.

1. cálcio - Tese. 2. natimortalidade - Tese. 3. parto - Tese. 4. reprodução - Tese. I. Silva, Caio Abércio da. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. III. Título.

CDU 636

DAVID FERNANDES GAVIOLI

**USO DE 1,25-DIHIIDROXIVITAMINA D₃ GLICOSÍDEO NO
DESEMPENHO REPRODUTIVO DE FÊMEAS SUÍNAS E SUA
PROGÊNIE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciência Animal.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Caio Abércio da Silva
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Ana Maria Bridi
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Cesar Augusto Pospissil Garbossa
Universidade de São Paulo - USP

Prof. Dr. José Maurício G. dos Santos
Universidade Cesumar - Unicesumar

Prof. Dra. Maria Isabel Mello Martins
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 14 de agosto de 2020.

Dedico este trabalho,
À minha querida esposa Miriam, que compartilha
comigo todos os bons e maus momentos da vida e
sempre está me apoiando e me incentivando em
minha jornada.

Minha eterna gratidão.

Às minhas filhas Raquel e Lia que são o melhor de
mim e tornam nossos dias mais alegres e
descontraídos.

Em memória aos meus pais Magda e Edgard que
sempre acreditaram em mim e fazem parte dessa
conquista, obrigado pelos ensinamentos deixados e
os momentos vividos. Saudades!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus,

Agradeço à Universidade Estadual de Londrina, por toda a contribuição acadêmica que me proporcionou ao longo de toda a graduação, mestrado e doutorado.

Ao Departamento de Zootecnia, e, em especial, ao meu orientador o Prof. Dr. Caio Abércio da Silva, pelos conselhos tão importantes e a devida orientação para que eu me torna-se o profissional que sou hoje. Obrigado pela confiança a mim depositada e por todos os momentos que tivemos de desafios e aprendizado.

À empresa De Heus, que apoiou e incentivou o meu desenvolvimento profissional e pessoal, sempre muito compreensiva com todo o processo e disposta a contribuir de todas as formas para o sucesso do projeto. Agradeço em especial as pessoas diretamente envolvidas com isso, Willian Okiyama e Gabriel Salun.

À empresa NutriQuest Technofeed, que viabilizou a execução de todo o projeto e sempre se mostrou uma empresa parceira da educação e pesquisa no país. Empresa séria e comprometida com a qualidade e segurança de seus produtos.

Um agradecimento mais que especial ao meu amigo irmão Eduardo Raele de Oliveira, que ao longo de mais de 15 anos de amizade, sempre se mostrou presente e me ajudou a conquistar grandes vitórias pessoais e profissionais. Aquela gratidão eterna.

Também aos colegas e amigos Gabriela Nagi e Rodrigo Souza. Parceiros de trabalhos que guardarei para a vida.

Muito obrigado a todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para que este verdadeiro sonho se tornasse realidade.

GAVIOLI, David Fernandes. **Uso de 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo no desempenho reprodutivo de fêmeas suínas e sua progênie**. 2020. 94 f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2020.

RESUMO

A seleção genética tem desenvolvido fêmeas suínas mais produtivas, sendo assim, se torna imprescindível que a nutrição venha dar suporte às condições necessárias para que esses animais expressem seu potencial genético. Alguns nutrientes, como vitaminas e minerais, contribuem para aprimorar essa relação genética e nutrição. Assim, objetivou-se com este trabalho avaliar o desempenho reprodutivo de fêmeas suínas suplementadas com a forma natural da vitamina D, a 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo, que está relacionada principalmente com a melhoria na absorção e metabolismo de cálcio e fósforo, além de atuar em receptores de regulação hormonal. As avaliações de desempenho reprodutivo ocorreram em dois ciclos reprodutivos subsequentes, sendo que, no primeiro ciclo as fêmeas permaneceram em salas de maternidade com ambiência climatizada e não climatizada e já no segundo ciclo as mesmas fêmeas foram avaliadas sob um mesmo ambiente não climatizado, em ambos os ciclos, as fêmeas foram acompanhadas a partir do terço final de gestação até o fim da lactação. Foram selecionadas 104 fêmeas (1° a 7° partos-Genética Danbred), divididas em dois tratamentos inteiramente casualizados, Teste e Controle. No terço final de gestação e durante toda a fase de lactação, o grupo teste (n = 52) recebeu 7 µg / porca / dia de 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo adicionados *on top* sobre a ração e as outras 52 fêmeas foram utilizadas como grupo controle. Um subgrupo composto de 12 animais de cada tratamento também foi avaliado, através da coleta de sangue, quanto a dosagem de cálcio, fósforo, ferro, fosfatase alcalina total e magnésio no momento do pré e pós-parto (em ambos os ciclos) sob efeito da vitamina e ao respectivo desmame aos 21 dias de idade. Não houve efeito entre o uso de 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo e a condição de climatização das salas de maternidade. No entanto, entre os tratamentos foi observado que a duração de parto do grupo teste foi inferior em 90 minutos em comparação ao controle, assim como também a produção de colostro das fêmeas e a consequente ingestão pelos leitões (4,54 kg e 336 g respectivamente) foram melhores nas fêmeas que ingeriram a vitamina D₃ em sua forma natural e ativa e da mesma forma o GPD dos leitões (124 g) nas 24 hs pós o parto. As matrizes que receberam a vitamina D₃ glicosídeo durante dois partos consecutivos apresentaram no parto subsequente uma redução de 2 % no número de natimortos e um leitão vivo a mais quando comparadas com o grupo controle. Frente aos resultados observados, a Vitamina D₃ glicosídeo, foi eficiente no aumento do número de leitões nascidos vivos e reduziu a natimortalidade em fêmeas suínas que receberam essa vitamina durante dois partos consecutivos. De maneira geral, o uso da vitamina 1,25-dihidroxitamina D₃ melhorou a dinâmica de partos e a performance reprodutiva de fêmeas suínas e o desempenho da progênie.

Palavras-chave: Cálcio. Natimortalidade. Parto. Reprodução. Vitamina D.

GAVIOLI, David Fernandes. **Use of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ glycoside in the reproductive performance of swine females and their progeny.** 2020. 94 p. Thesis (Doctorate in Animal Science) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2020.

ABSTRACT

Genetic selection has developed more productive swine females, so it becomes essential that nutrition comes to support the conditions necessary for these animals to express their genetic potential. Some nutrients, such as vitamins and minerals, contribute to improving this genetic relationship and nutrition. Thus, the objective of this work was to evaluate the reproductive performance of swine females supplemented with the natural form of vitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D₃ glycoside, which is mainly related to the improvement in the absorption and metabolism of calcium and phosphorus, in addition to to act on hormone regulation receptors. The evaluations of reproductive performance occurred in two subsequent reproductive cycles, and in the first cycle the females remained in maternity rooms with air-conditioned and non-air-conditioned environments and in the second cycle the same females were evaluated under the same non-conditioned environment, in both the cycles, the females were followed from the final third of gestation until the end of lactation. 104 females were selected (1st to 7th births - Genetics Danbred), divided into two entirely randomized treatments, Test and Control. In the final third of gestation and throughout the lactation phase, the test group (n = 52) received 7 µg / sow / day of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ glycoside added on top over the feed and the other 52 females were used as group control. A subgroup composed of 12 animals from each treatment was also evaluated, through blood collection, for the dosage of calcium, phosphorus, iron, total alkaline phosphatase and magnesium at the time of pre and postpartum (in both cycles) under effect vitamin E to weaning at 21 days of age. There was no effect between the use of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ glycoside and the condition of air conditioning in the maternity rooms. However, among the treatments it was observed that the birth duration of the test group was less than 90 minutes compared to the control, as well as the colostrum production of the females and the consequent intake by the piglets (4,54 kg and 336 g respectively). Were better in females that ingested vitamin D₃ in its natural and active form and in the same way the piglets GPD (124 g) in the 24 h post birth. The females that received the vitamin D₃ glycoside during two consecutive births presented a 2% reduction in the number of stillbirths and one more live pig when compared to the control group. In view of the observed results, Vitamin D₃ glycoside, was efficient in increasing the number of piglets born alive and reduced the stillbirth in swine females that received this vitamin during two consecutive births. In general, the use of vitamin 1,25-dihydroxyvitamin D₃ improved the birth dynamics and the reproductive performance of swine females and the performance of the progeny.

Keywords: Calcium. D vitamin. Farrowing. Reproduction. Stillbirth.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

- Tabela 1** – Composição centesimal e nutricional das rações usadas nas fases de gestação e lactação durante o período experimental58
- Tabela 2** – Avaliação do desempenho reprodutivo de fêmeas suínas durante o parto e pós-parto, submetidas ou não ao uso de 1,25-dihidroxitamina D₃ em diferentes condições de ambiência60
- Tabela 3** – Avaliação do desempenho reprodutivos de fêmeas suínas alimentadas ou não com 1,25-dihidroxitamina D₃ em diferentes condições de ambiência, de acordo com os índices zootécnicos da leitegada61
- Tabela 4** – Escore e frequência de diarreia de leitões por leitegada de fêmeas suínas que receberam ou não 1,25-di-hidroxitamina D₃ em diferentes condições de ambiência.....61
- Tabela 5** – Análise sanguínea de leitegadas de fêmeas suínas alimentadas com e sem 1,25-dihidroxitamina D₃ em diferentes condições de ambiência e diferentes períodos avaliados62
- Tabela 6** – Coeficiente de correlação entre parâmetros sanguíneas de leitegadas de fêmeas alimentadas com e sem 1,25-dihidroxitamina D₃ em diferentes condições ambientais e diferentes períodos.....63

ARTIGO 2

- Tabela 1** – Composição centesimal e nutricional das rações usadas nas fases de gestação e lactação durante o período experimental79
- Tabela 2** – Parâmetros reprodutivos de matrizes suínas suplementadas ou não com 1,25-dihidroxitamina D₃ em dois ciclos reprodutivos ...81
- Tabela 3** – Avaliação do desempenho reprodutivo de fêmeas suplementadas ou não com vitamina 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo em dois ciclos reprodutivos81
- Tabela 4** – Avaliação do desempenho reprodutivo de fêmeas lactantes suínas alimentadas ou não com 1,25-dihidroxitamina D₃

	glicosídeo através dos índices zootécnicos da leitegada correspondente	82
Tabela 5	– Análise dos parâmetros sanguíneos de fêmeas lactantes suínas alimentadas com e sem a vitamina 1,25-dihidroxitamina D ₃ glicosídeo no parto e no desmame	83
Tabela 6	– Análises de urina e glicemia para fêmeas lactantes suínas alimentadas com e sem a vitamina 1,25-dihidroxitamina D ₃ glicosídeo	83
Tabela 7	– Hemograma e leucograma de leitões de fêmeas suínas alimentadas com e sem 1,25-dihidroxitamina D ₃ glicosídeo no nascimento e após 24 horas	84
Tabela 8	– Correlação entre ingestão de colostro e número de leucócitos de leitões de fêmeas suínas alimentadas com e sem 1,25-dihidroxitamina D ₃ glicosídeo	84

LISTA DE ABREVIATURAS

1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-dihidroxicolecalciferol D ₃
25(OH)D ₃	25-hidroxicolecalciferol
Ca	Cálcio
CIRC	<i>Ca²⁺ induced Ca²⁺ released</i>
FA	Fosfatase alcalina
GPD	Ganho de peso diário
IDE	Intervalo desmame estro
OPG	Osteoprotegerina
OXT	Ocitocina
P	Fósforo
PHT	Paratormônio
RXR	Receptor retinóide X
SG	<i>Solanum glaucophyllum</i>
VD	Vitamina D
VDR	Receptor da vitamina D

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1	VITAMINA D	14
2.1.1	Importância e Fontes da Vitamina D	14
2.1.2	Metabolismo da Vitamina D3	16
2.1.2.1	Regulação do metabolismo da vitamina D3	18
2.1.3	Mecanismos de Ação da Vitamina D3.....	20
2.1.3.1	Mecanismo de ação genômico	20
2.1.3.2	Mecanismo de ação não genômico	21
2.1.4	Forma Natural Ativa de 1,25 di-hidroxitamina D3 (1,25- [OH] ₂ - D3)	24
2.2	A VITAMINA D PARA A FÊMEA SUÍNA: DA GESTAÇÃO À LACTAÇÃO	26
2.2.1	Gestação da Fêmea Suína.....	26
2.2.2	Parto da Fêmea Suína	30
2.2.3	Lactação da fêmea Suína.....	34
2.3	AMBIÊNCIA PARA AS FÊMEAS EM LACTAÇÃO	36
	REFERÊNCIAS	39
3	HIPÓTESE	51
4	OBJETIVOS	52
4.1	OBJETIVO GERAL.....	52
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	52
5	ARTIGOS	53
5.1	ARTIGO 1 – INFLUÊNCIA DO USO DE 1,25-DIHIIDROXIVITAMINA D ₃ NA DINÂMICA DE PARTO E PÓS-PARTO DE FÊMEAS SUÍNAS SOB DOIS DIFERENTES AMBIENTES DE PRODUÇÃO	53
5.2	ARTIGO 2 – INFLUÊNCIA DO USO DE 1,25-DIHIIDROXIVITAMINA D ₃ NATURAL EM DOIS CICLOS REPRODUTIVOS SUBSEQUENTES SOBRE A	

PERFORMANCE REPRODUTIVA E O PERFIL BIOQUÍMICO DE FÊMEAS SUÍNAS	74
---	----

6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	94
----------	-----------------------------------	-----------

1 INTRODUÇÃO

A evolução genética proporcionada às fêmeas suínas modernas desafia cada vez mais a nutrição. Essas matrizes hiperprolíficas, apresentam exigências nutricionais mais elevadas e por isso necessitam de um programa nutricional diferenciado, de modo a evitar severos comprometimentos reprodutivos e produtivos (MARTINS *et al.*, 2015). Para tanto, são necessários conhecimentos dos diversos componentes, como exemplo as vitaminas, que podem influenciar diretamente nas exigências das matrizes durante a gestação e a lactação.

As vitaminas são compostos orgânicos essenciais para o crescimento e saúde dos animais e estão presentes em muitos alimentos. No entanto, esses compostos não podem ser sintetizados pelo organismo em quantidades suficientes, por isso, devem ser incluídos na dieta. São substâncias indispensáveis ao funcionamento fisiológico do animal na forma de cofatores e sua ausência resulta, quase sempre, em crescimento e desenvolvimento deficiente, além de outras desordens orgânicas.

As fêmeas suínas apresentam uma alta demanda por nutrientes no terço final de gestação, no parto e na lactação, tendo o cálcio um papel fundamental na formação da estrutura óssea dos leitões, na contração muscular uterina durante o parto e na produção de leite (ALEXANDRE *et al.*, 2005). Dentre as vitaminas importantes, a vitamina D cujo nome é dado a um grupo de compostos lipossolúveis, está relacionado principalmente com a melhoria na absorção e metabolismo de cálcio e fósforo, além de atuar em receptores de regulação hormonal (CASTRO, 2011). Tanto a vitamina D presente na ração, quanto a produzida pelos suínos estão na forma inativa, e sua forma ativa no organismo é a 1,25-dihidroxitamina D₃, ou calcitriol.

Outro fator que apresenta considerável influência sobre o desempenho reprodutivo das fêmeas suínas depende das condições ambientais em que esses animais são alojados. De acordo com Rodrigues, Zangeronimo e Fialho (2010), os suínos em situações de estresse por calor encontram bastante dificuldade ao se adaptar ao ambiente, o que se deve ao seu metabolismo elevado, à camada de tecido adiposo subcutânea, além do sistema termorregulador pouco desenvolvido.

Para que haja uma boa interpretação dos índices reprodutivos de uma fêmea suína, a coleta de informações e os registros criteriosos dos dados do parto e pós parto, como o tempo de duração do parto, número de leitões nascidos, número de natimortos, produção de colostro e peso dos leitões ao desmame, torna-se fundamental para uma correta interpretação e identificação dos pontos críticos relacionados ao desempenho reprodutivo.

Dessa forma, através dos parâmetros de desempenho associados a indicadores de eficiência durante o parto das fêmeas suínas, o objetivo com este estudo foi identificar a influência da suplementação de uma fonte natural de 1,25-dihidroxitamina D₃ na dieta, sob diferentes sistemas de produção.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 VITAMINA D

2.1.1 Importância e Fontes da Vitamina D

Existem duas classes gerais de vitaminas: as que são solúveis em solventes orgânicos apolares (vitaminas lipossolúveis) e as que podem ser extraídas dos alimentos com solventes aquosos (vitaminas hidrossolúveis). As vitaminas lipossolúveis são divididas em quatro grupos das vitaminas A, D, E e K, sendo que as vitaminas D e A atuam também como precursoras de hormônios, enquanto as hidrossolúveis incluem o complexo B e a vitamina C. (NELSON; COX, 2014; SOBESTIANSKY *et al.*, 1999).

Ao contrário de outras classes de nutrientes, as vitaminas não desempenham funções estruturais, nem seu catabolismo fornece energia significativa. Em vez disso, seus vários usos tendem a ser altamente específicos e, por esse motivo, as vitaminas são necessárias apenas em pequenas quantidades na dieta. Doenças que envolvem disfunção fisiológica, geralmente acompanhadas de alterações morfológicas, podem ser resultado da ingestão insuficiente de nutrientes essenciais da dieta (COMBS JUNIOR; MCCLUNG, 2017a).

As vitaminas são necessárias para as funções fisiológicas normais dos animais. A vitamina D (VD), por exemplo, é essencial para manter o equilíbrio mineral do corpo e deve ser obtida de duas formas pelos suínos: via ração ou ser sintetizada quando eles estão expostos a luz solar. No entanto, na suinocultura intensiva os animais são criados estabulados, ficando privados da luz solar sobre a pele, fazendo com que a VD deixe de ser produzida pela epiderme mediante exposição ao sol, o que justifica a suplementação vitamínica provida pela alimentação (COGO, 2016).

De acordo com Sobestiansky *et al.* (1999), os suínos que apresentam deficiência de VD podem ter seu crescimento retardado, claudicação, paralisia dos membros posteriores, sintomas de deficiência de cálcio e magnésio, raquitismo, aumento das articulações e apatia.

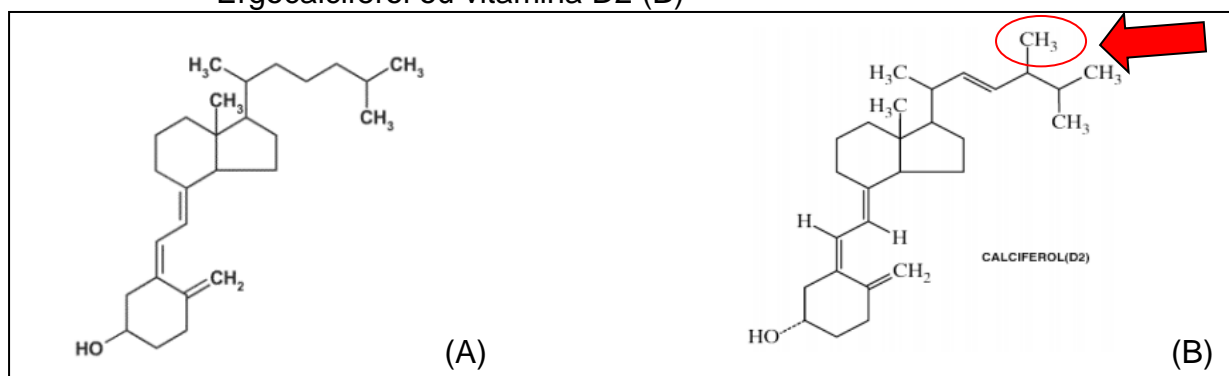
As principais fontes dietéticas da VD são a vitamina D₃ ou colecalciferol (A), de origem animal, presente nos peixes gordurosos de água fria e

profunda, como atum e salmão e a vitamina D₂ ou ergocalciferol (B), de origem vegetal, presente nos fungos comestíveis, plantas e alguns invertebrados (BARRAL; BARROS; ARAÚJO, 2007; HOLICK, 2006). As duas formas D₂ e D₃ diferem não apenas pela sua origem, mas também pela presença de uma ligação dupla adicional e um grupo metil adicionados à longa cadeia lateral da forma biológica denominada D₂ (CAMPBELL, 2000) (Figura 1).

As vitaminas D₃ e D₂ sofrem a mesma metabolização, de forma que podem ser denominadas como vitamina D e são consideradas equivalentes com base em sua capacidade de função fisiológica, mas as evidências sugerem que a vitamina D₃ seja mais eficaz na manutenção das concentrações séricas porque a proteína de ligação tem uma maior afinidade pela vitamina D₃ do que a vitamina D₂. Isso permite que a vitamina D₃ permaneça no sistema circulatório por mais tempo e aumente a concentração para níveis suficientes mais rapidamente (DELUCA *et al.*, 1988).

A vitamina D, seja ergocalciferol (vitamina D₂) ou colecalciferol (vitamina D₃), são pouco presentes na natureza, no entanto, suas provitaminas são comuns tanto em plantas quanto em animais e a vitamina D₃, como citado anteriormente, de maior relevância para a nutrição devido a sua melhor eficácia no metabolismo fisiológico, apesar de amplamente distribuída em animais, sua existência é extremamente limitada nas plantas, com algumas exceções, que incluem as espécies *Solanum glaucophyllum*, *Solanum malacoxylon*, *Cestrum diurnum* e *Trisetum flavescens*, estando associadas a uma molécula de glicosídeo (COMBS JUNIOR; MCCLUNG, 2017b).

Figura 1 – Estrutura molecular do Colecalciferol ou vitamina D₃ (A) e do Ergocalciferol ou vitamina D₂ (B)



Fonte: Adaptado de Combs Junior e McClung (2017b).

2.1.2 Metabolismo da Vitamina D₃

A vitamina D₃, ou "vitamina do sol", como é popularmente conhecida, é na verdade um hormônio produzido a partir de esteróis presentes na pele dos mamíferos, por uma reação fotoquímica catalisada pelo componente ultravioleta da luz solar sobre o 7-deidrocolesterol, que é sintetizado nas glândulas sebáceas da pele a partir do colesterol e secretado uniformemente sobre a superfície, onde é reabsorvido nas várias camadas da epiderme (COMBS JUNIOR; MCCLUNG, 2017b) (Figura 2).

No processo digestivo, a vitamina D₃, fornecida na dieta, é transferida de seus alimentos auxiliada pela lipólise, que quebra os glóbulos de gordura em gotículas menores. Essas gotículas são incorporadas em um agregado de moléculas conhecidas como micelas que transportam a vitamina D₃ pouco solúvel no lúmen intestinal. As micelas são absorvidas por difusão passiva e/ou difusão ativa nos enterócitos. Uma vez que a vitamina entra no enterócito, é acondicionada em quilomícrons e exocitada em capilares linfáticos e, finalmente, entra na circulação sanguínea (REBOUL, 2015) (Figura 2).

Já na circulação sanguínea, mas ainda não biologicamente ativa, seja a VD sintetizada na pele e/ou aquela absorvida no intestino a partir dos alimentos, é uma molécula lipofílica com baixa solubilidade aquosa e que deve ser transportada na circulação ligada a proteínas plasmáticas. A mais importante dessas proteínas foi durante muitos anos chamada de proteína de ligação à vitamina D (DBP- do inglês *vitamin D binding protein*), no entanto, atualmente são descritas como calbindinas e estão generalizadas em vários tecidos animais, com as maiores concentrações encontradas na mucosa duodenal de mamíferos, em que podem incluir 1 a 3% do total de proteínas solúveis da célula. A presença destas proteínas na mucosa intestinal está diretamente relacionada com a administração de vitamina D₃ ou metabólitos ativos, sendo a 1,25(OH)₂D₃ a principal estimuladora de sua síntese (COMBS JUNIOR; MCCLUNG, 2017b; FRANCESCHI; DELUCA, 1980).

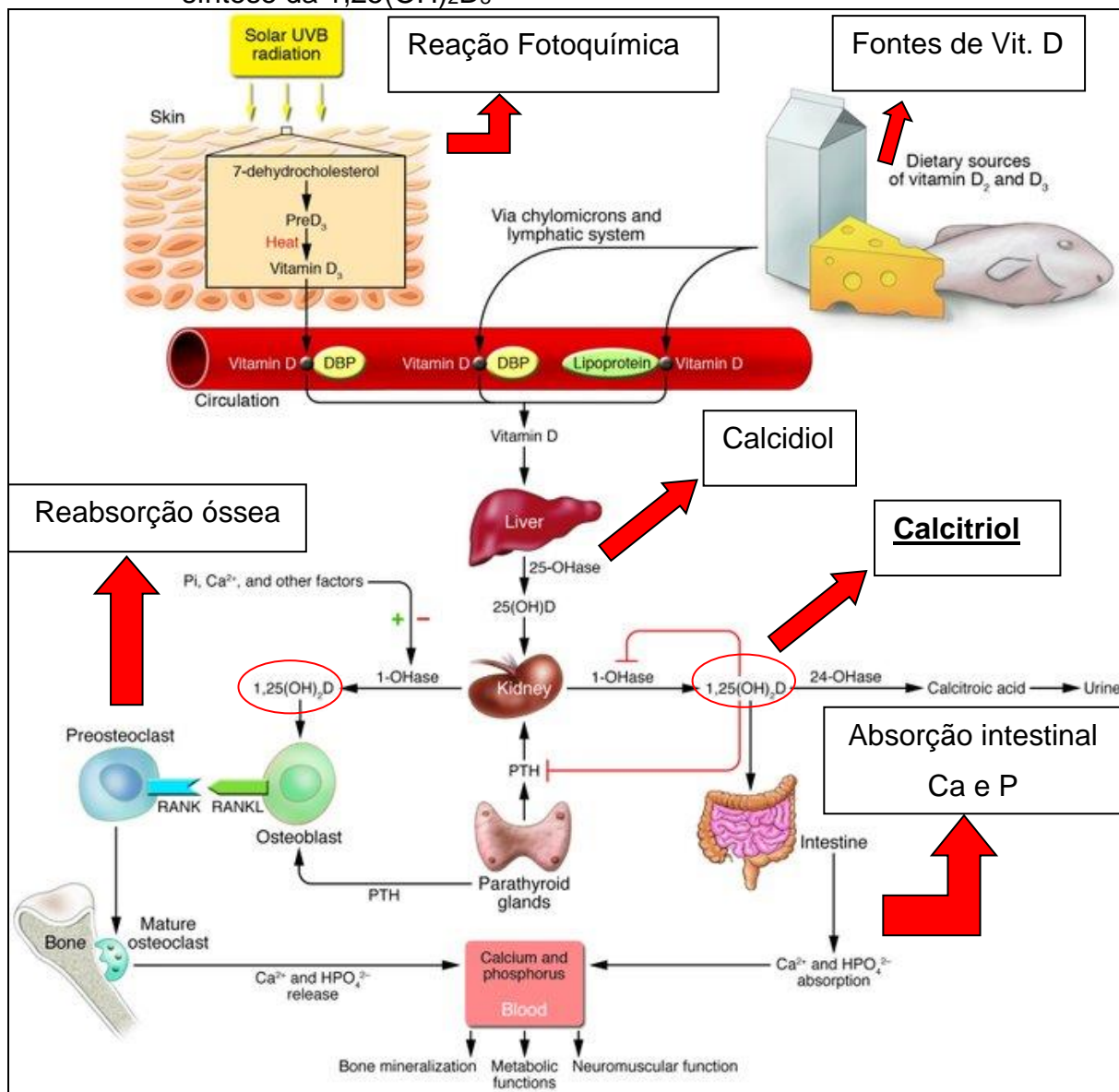
São as calbindinas quem carregam a vitamina D₃ para o fígado, onde então, é convertida em 25-hidroxicolecalciferol (ou calcidiol) pela enzima 25-hidroxilase a partir da cadeia lateral do carbono C25, caracterizando a primeira hidroxilação, depois é distribuída de maneira relativamente uniforme entre vários tecidos, onde reside em compartimentos hidrofóbicos (GROPPER; SMITH; GROFF,

2009) (Figura 2). O calcidiol também é biologicamente inerte, mas constitui a principal forma circulante da vitamina D e seu armazenamento ocorre principalmente nos rins (BACILA, 2003).

No rim, em especial nas mitocôndrias renais corticais, há um sistema de enzimas (1- α -hidroxilase) que irá promover a segunda hidroxilação da forma 25(OH)D₃ na posição C1 do anel A, formando a 1,25-dihidroxitamina D₃ (calcitriol ou 1,25(OH)₂D₃), que é a forma hormonal ativa da vitamina e que regula a captação de cálcio no intestino e os níveis de cálcio no rim e nos ossos. A forma 1,25(OH)₂D₃ apresenta de 500 a 1000 vezes a biopotência de seu precursor (COMBS JUNIOR; MCCLUNG, 2017b; LEESON; SUMMERS, 2001) (Figura 2).

O calcitriol é o principal metabólito da vitamina D, e além de atuar na regulação do metabolismo do Ca nos rins, intestino e ossos, também age como ligante para o fator de transcrição nuclear VDR (do inglês *vitamin D receptor*, receptor da vitamina D), atuante na transcrição gênica e na função celular de diversos tecidos. Há evidências de que 3% do genoma humano seja regulado pela 1,25(OH)₂D₃ (BOUILLON *et al.*, 2008).

Figura 2 – Representação esquemática da sequência de eventos envolvidos na síntese da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$



Fonte: Adaptado de Holick (2006).

2.1.2.1 Regulação do metabolismo da vitamina D_3

A regulação do metabolismo da forma bioativa de VD, assim como a regulação de outros hormônios (o paratormônio (PTH) e a calcitonina), estão diretamente correlacionadas com a homeostase do Ca.

Caso não se tenha níveis adequados de Ca, ocorrerá o estímulo da secreção de PTH, o que estimulará a reabsorção óssea, atuando sobre receptores localizados nos osteoblastos (células diferenciadas que produzem a matriz óssea). Em resposta a esse sinal, os osteoblastos deixam de sintetizar colágeno e iniciam a

secreção do fator estimulador de osteoclastos (responsáveis pela reabsorção óssea), aumentando os níveis de Ca no sangue (Figura 2). Já outro hormônio, a calcitonina, produzido pelas células parafoliculares da tireoide, inibe a reabsorção da matriz e, portanto, a mobilização de Ca, além de possuir, um efeito inibidor sobre os osteoclastos (RATH *et al.*, 2000).

Com o aumento do PHT também ocorre uma ação sobre os rins, diminuindo a excreção de Ca e aumentando a síntese de vitamina D ativa o que elevará a absorção de Ca no lúmen intestinal. A $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ atua também nas glândulas paratireóides através de receptores específicos, diminuindo a secreção de PTH e fechando o ciclo.

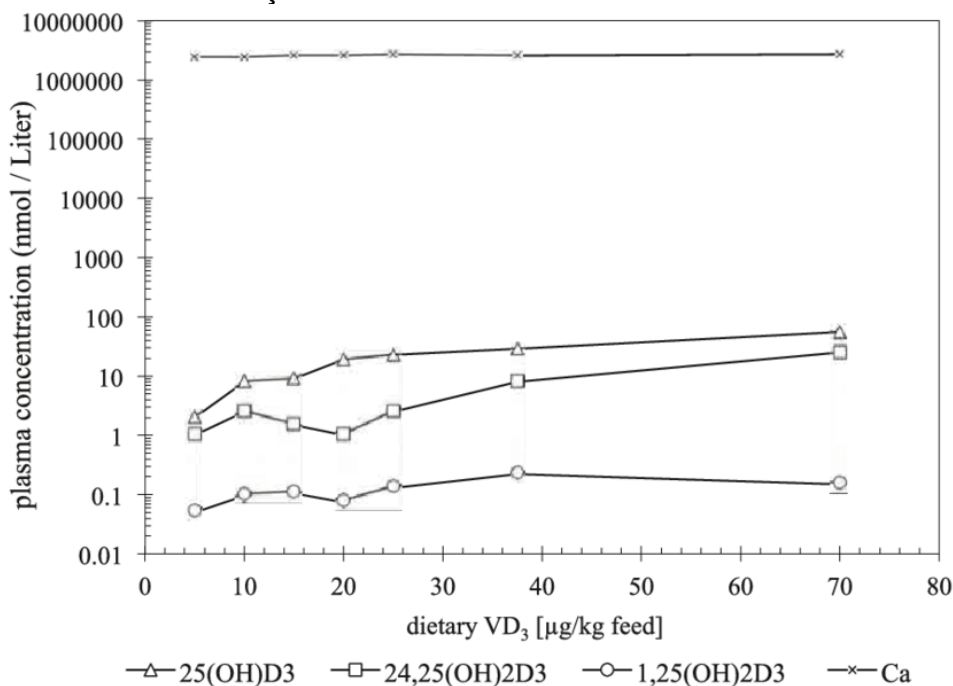
Como mencionado, a hidroxilação que ocorre nos rins é regulada e estimulada por vários fatores, como os níveis circulantes de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, pelo PHT, calcitonina, estrógeno e também pela quantidade de Ca ou P no organismo, estes fatores atuam aumentando ou diminuindo a atividade da enzima 1-hidroxilase nos rins e conseqüentemente controlando a calcemia sanguínea. A atividade enzimática dos rins aumenta quando há deficiência de vitamina D, Ca ou P na dieta, já quando os níveis estão adequados, ocorre a inibição desta atividade enzimática (DUSSO; BROWN; SLATOPOLSKY, 2005; MOREIRA *et al.*, 2004).

Quando a atividade da 1-hidroxilase diminui nos rins, outra enzima, a CYP24A1-hidroxilase, aumenta sua capacidade de clivagem do carbono 24 do calcidiol e calcitriol para formar a 24,25-dihidroxicolecalciferol e a 1,24,25-trihidroxicolecalciferol, respectivamente, entre outros produtos, incluindo glicuronídeos e sulfatos, sendo a maioria excretada nas fezes através da bili. O metabolito 24,25-dihidroxicolecalciferol também é um bom indicador do *status* da vitamina D do animal (GROPPER; SMITH; GROFF, 2009).

Neste sentido, a correlação entre os diferentes metabólitos da vitamina D_3 e sua forma ativa se faz a partir de mecanismos de manutenção dos níveis plasmáticos desta em relação ao colecalciferol (Gráfico 1), não permitindo que o animal possa aumentar naturalmente seus níveis do metabólito ativo, mas sim, aumentar os níveis séricos do metabólito relacionado com sua excreção, principalmente a 24,25-dihidroxicolecalciferol, o que justificaria a suplementação da vitamina D_3 em sua forma ativa para atingir níveis de 1,25-dihidroxivitamina D_3 mais elevados do que os naturalmente permitidos pelo organismo a partir de seus precursores (MATHIS *et al.*, 2016).

Contudo, a homeostasia mineral depende da absorção no trato gastrointestinal, da excreção pelos rins e do depósito regulatório no esqueleto (FAVUS, 2006).

Gráfico 1 – Relação entre diferentes metabólitos de vitamina D₃



Fonte: Mathis *et al.* (2016).

2.1.3 Mecanismos de Ação da Vitamina D₃

2.1.3.1 Mecanismo de ação genômica

A maioria dos mecanismos de ação da vitamina D₃ se enquadra no modelo clássico de um hormônio esteroide, o mecanismo genômico. Acontece quando o calcitriol se liga em células específicas, através de um receptor de alta afinidade, o VDR, que atua como um fator de transcrição ativado por ligante com proteínas receptoras. A interação do VDR com seu ligante 1,25(OH)₂D₃ induz a formação de duas estruturas proteicas independentes na superfícies do VDR, que facilita a associação com o receptor retinóide X (RXR-do inglês *retinoid X receptor*) necessário para ligação ao DNA e também requerida para o recrutamento de co-reguladores necessários para o gene modulador (PIKE; MEYER; BISHOP, 2012).

Esse complexo vai para o núcleo, onde se liga em sequências específicas de DNA e estimula a transcrição de certos genes para produzir RNA

mensageiro (RNAm), que codifica a síntese de proteínas específicas, e pode regular a expressão de mais de 900 genes (KONGSBAK *et al.*, 2013). O mecanismo de ligação aos receptores ocorre em órgãos como intestino, ossos, coração, pâncreas, cérebro, rins, coração, células do músculo liso, gônadas, próstata, retina timo e tireoides e o sistema imunológico (COMBS JUNIOR; MCCLUNG, 2017b; GROPPER; SMITH; GROFF, 2009; LEESON; SUMMERS, 2001; NORMAN, 1987).

As ações da vitamina D em todo o genoma, mediadas pelo VDR, resultam em uma alteração do transcriptoma em todos os tecidos e tipos de células que expressam VDR. Muitos genes já foram identificados como sendo regulados pela vitamina D₃, incluindo genes associados com o metabolismo, a diferenciação e proliferação celular, metabolismo energético, a sinalização hormonal, homeostase mineral, bem como o próprio metabolismo de vitamina D₃ (COMBS JUNIOR; MCCLUNG, 2017b).

2.1.3.2 Mecanismo de ação não genômica

O mecanismo não genômico é uma das principais ações fisiológicas do metabolismo ativo da VD e que se dá pela concentração intra e extracelular dos íons minerais cálcio, magnésio e fósforo, sendo necessária tanto para o metabolismo sistêmico como para a formação e mineralização óssea (BARROS, 2010).

A homeostase do cálcio no organismo animal é definido como o equilíbrio do cálcio encontrado nos ossos com o cálcio plasmático e essa regulação ocorre por um complexo sistema fisiológico hormonal envolvendo hormônios como PTH, calcitriol (forma biologicamente ativa da vitamina D), e a calcitonina, agindo nos rins, ossos e intestino, diminuindo ou aumentando a entrada de cálcio no meio extracelular (CASHMANN, 2002).

A função do Calcitriol (1,25(OH)₂D₃) na absorção intestinal é estimular o co-transportador de sódio e fosfato que deslocam o cálcio da célula para a circulação. Com a participação de um receptor localizado na membrana plasmática intestinal, a cascata da adenilciclase-AMPC proteína quinase e do fosfatidilinositol é ativada, o que modula um sistema de sinalização complexo que envolve uma rápida abertura de canais de cálcio responsável por captar e transportar cálcio e fósforo (PIZAURO JUNIOR, 2008).

A $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ estimula a absorção intestinal de cálcio tanto na forma transcelular (ativa) como na forma paracelular (passiva). Na forma ativa, a captação e absorção do cálcio ocorrem no lúmen intestinal junto a borda em escova e por mecanismos envolvendo canais de cálcio ou um transportador de membrana (CaT1), respectivamente, e o transporte dentro do enterócito envolve a calbindina e a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, que transporta mais de 90% do fluxo de cálcio transcelular, então, o cálcio atinge a circulação sanguínea por meio de um mecanismo termodinâmico e um potencial elétrico positivo, facilitado por uma ATPase. A absorção ativa é extremamente importante quando as dietas apresentam poucas quantidades de Ca^{2+} , esta forma de transporte é mediada pela $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que interage com receptores localizados no epitélio intestinal e realiza a transcrição das proteínas transportadoras de Ca^{2+} (DUKES; REECE, 2015).

Já a absorção passiva de Ca^{2+} entre as células epiteliais ocorre sempre que o cálcio ionizado nos fluidos digestivos exceder os níveis plasmáticos, o que ocorre geralmente quando animais jovens bebem leite. Nesse mecanismo não há gasto de energia, mas é dependente do gradiente eletroquímico favorável, sendo que até 50% do cálcio pode ser absorvido desta maneira (DUKES; REECE, 2015; SALAMONSEN; GUIVING; FINDLAY, 2002).

Quando a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ foi identificada como indutora da chamada calbindina na mucosa intestinal, era proposto que essas proteínas mediavam o efeito da vitamina D_3 sobre a absorção de cálcio em todo o intestino. De fato, os níveis intestinais de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, calbindina, mRNA e captação de cálcio estão altamente correlacionados. Porém, já foi observado que a exposição a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ causa aumentos mensuráveis na absorção de cálcio antes mesmo que aumentos de calbindina possam ser detectados. Apesar do processo paracelular de absorção de cálcio ainda não ser totalmente compreendido é possível que a vitamina D_3 aumente a permeabilidade das junções provavelmente por ação de segundos mensageiros mediados por $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (COMBS JUNIOR; MCCLUNG, 2017b).

Nos ossos, o calcitriol é responsável por torná-los metabolicamente ativos, pois participa da formação do próprio tecido ósseo (mineralização) e de sua reabsorção (desmineralização) e remodelação (GOFF, 2010). Como já mencionado, diante de redução da ingestão e/ou da absorção intestinal de cálcio, o calcitriol, em conjunto com o PTH, estimula a diferenciação (osteoclastogênese) e a ação dos osteoclastos e a reabsorção óssea, o que aumenta a disponibilização do cálcio

ósseo (COMBS JUNIOR; MCCLUNG, 2017b; COZZOLINO, 2009; MARQUES *et al.*, 2010;). O processo de osteoclagênese engloba múltiplas etapas que se inicia pelo aumento da expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL-presente na superfície dos osteoblastos) e, para que possa dar-se a ativação das células osteoclásticas, é necessário que estas desenvolvam, também na sua superfície, um receptor transmembranar designado por RANK. A interação do RANKL com o RANK leva à maturação dos osteoclastos, que por sua vez, são capazes de promover a reabsorção óssea (HOLICK, 2006).

Os osteoblastos sintetizam ainda uma outra proteína, a osteoprotegerina (OPG), com uma alta afinidade para o RANKL, impedindo ou bloqueando a ligação do RANKL ao seu receptor RANK. Por este mecanismo, a OPG regula a população funcional dos osteoclastos, reduzindo, deste modo, a reabsorção óssea (DUSSO; BROWN; SLATOPOLSKY, 2005). Este sistema pode aumentar ou diminuir a reabsorção do cálcio dos ossos para controlar a calcemia.

A vitamina D₃ também atua na absorção intestinal de fósforo, onde a 1,25(OH)₂D₃ e a depleção no nível de fosfato da dieta são os mais importantes estímulos para absorção intestinal de fosfato (HATTENHAUER *et al.*, 1999; MURER; FORSTER; BIBER, 2004) e ambos atuam pelo aumento na abundância de proteínas transportadoras. A absorção do fósforo ocorre no intestino delgado, principalmente no duodeno e seus níveis sanguíneos, assim como os do Ca são controlados pelo PTH, vitamina D, calcitonina e a relação Ca e P da dieta (MACARI; FURLAN; GONZALES, 2002). Essa absorção ocorre por transporte ativo e modula o aumento do número de sítios carreadores dependentes de sódio-fosfato na membrana da mucosa (DUKES; REECE, 2015).

Vários estudos têm confirmado que a 1,25(OH)₂D₃ aumenta o transporte de fosfato no intestino delgado proximal via aumento no transporte de fosfato sódio-dependente, pois é possível encontrar uma maior concentração de 1,25(OH)₂D₃ no plasma de leitões que apresentam uma dieta deficiente em fósforo, demonstrando que a conversão da 25(OH)D₃ é maior nestes animais, com a finalidade de regular a absorção de fósforo (SCHLEGEL; GUTZWILLER, 2015). Pelo menos no duodeno, esta reação é independente da absorção de cálcio, no entanto, o mecanismo de atuação da vitamina D₃ neste processo ainda não foi plenamente elucidado (COMBS JUNIOR; MCCLUNG, 2017b).

Além disso, o calcitriol e o PTH são responsáveis pela reabsorção do cálcio nos túbulos distais renais, aumentando a concentração sérica de cálcio, entretanto, esse mecanismo leva a um aumento na excreção renal do fósforo (COMBS JUNIOR; MCCLUNG, 2017b). Quando os níveis de vitamina D, Ca e P estão adequados, ocorre a inibição desta atividade enzimática (MOREIRA *et al.*, 2004).

A vitamina D é necessária para manter as concentrações de cálcio e fósforo dentro de uma faixa fisiológica estreita. Essa função é vital, pois esses íons são essenciais para uma grande variedade de processos celulares e metabólicos no corpo (BERRIDGE, 2012). Dentre eles destacam-se a necessidades dessas moléculas para a formação e reabsorção óssea, transmissão neuromuscular, contração muscular, condução nervosa, reações enzimáticas, transporte e estabilização das membranas, coagulação sanguínea, tônus da musculatura lisa dos vasos, controle das reservas de glicogênio hepático e secreção hormonal, crescimento e divisão celular (ENDRES; RUDE, 1994).

2.1.4 Forma Natural Ativa de 1,25- dihidroxivitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃)

Diante de tantas funções metabólicas importantes da 1,25-dihidroxivitamina D₃ para a fisiologia e saúde do animal, a ciência tem buscado meios para que o animal não sofra uma hipovitaminose de vitamina D, no entanto, a suplementação dietética com 1,25(OH)₂D₃ sintético não é praticada comercialmente na nutrição animal devido ao alto custo da síntese química.

Este metabólito ocorre naturalmente em algumas plantas, particularmente aquelas do gênero *Solanum glaucophyllum* (SG), conhecida popularmente como “Espichadeira” ou “Cavalinha”, nas quais a vitamina D₃ ocorre nas formas solúveis em água de β-glicosídeos de vitamina D₃ (Figura 3), 25(OH)D₃ e 1,25(OH)₂D₃, por isso, a SG tem sido utilizada como uma fonte plausível de 1,25(OH)₂D₃ glicosídeo para a nutrição animal (ALVES *et al.*, 2018; MATHIS *et al.*, 2016; SOUZA *et al.*, 2013), inclusive em suínos (SCHLEGEL; GUGGISBERG; GUTZWILLER, 2017; TRAUTENMÜLLER *et al.*, 2018).

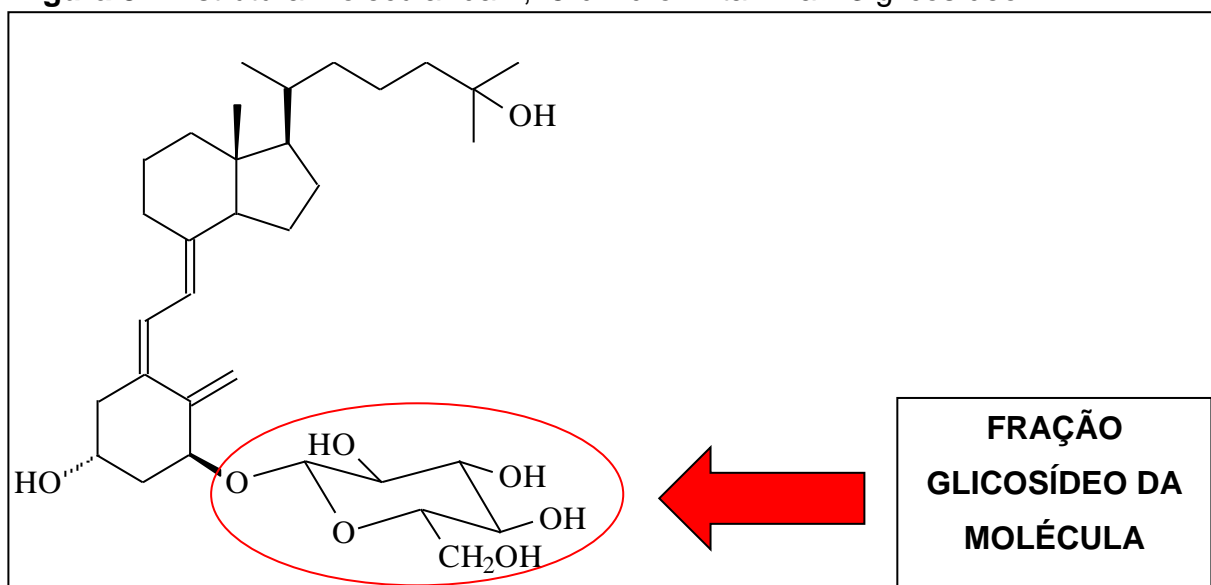
Esta planta é nativa de terras baixas parcialmente inundadas da Argentina, Brasil e Paraguai, e a base para a descoberta de que esse arbusto continha vitamina D foi devido a associação à calcinose em ruminantes indicando

um quadro de hipervitaminose D, após o consumo da mesma em pastejo (WORKER; CARRILLO, 1967).

A $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ é distribuída entre os diferentes tecidos da planta como um esteróide livre ou derivados de glicosídeo (BOLAND *et al.*, 2003), sendo que em suas folhas contêm uma quantidade significativa desse composto (BACHMANN *et al.*, 2013). Uma vez que esta planta contém a substância $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que é a principal componente da vitamina D - ativo e possui uma rota metabólica semelhante à $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ encontrada nos animais, seu uso terapêutico na medicina humana e veterinária tem sido sugerido (BACHMANN *et al.*, 2013).

Nesse sentido, a principal diferenciação existente entre a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (calcitriol) e a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ glicosídeo (Figura 3) é sua característica hidrossolúvel e que mesmo sob temperatura ambiente elevada (32°C), incidência de raios UV e degradações enzimáticas, se mantém estável, fator esse determinado pela fração glicosídeo desta molécula, o que confere um tempo de ação, bioatividade e mecanismo de absorção diferentes do metabólito mimético animal (JAPELT; JAKOBSEN, 2013).

Figura 3 – Estrutura molecular da 1,25-dihidroxitamina D3 glicosídeo



Fonte: Adaptado de Japelt e Jakobsen (2013).

2.2 A VITAMINA D PARA A FÊMEA SUÍNA: DA GESTAÇÃO À LACTAÇÃO

Estudos apontam um aumento significativo de calcidiol no plasma sanguíneo durante as fases de gestação, parto e desmame das fêmeas suínas, o que indica uma alta demanda por Ca nesses importantes momentos que envolvem a reprodução (COFFEY *et al.*, 2012; LAURIDSEN *et al.*, 2010; WEBER *et al.*, 2014; ZHOU *et al.*, 2016).

Não se sabe ao certo sobre a real necessidade de VD e os efeitos da alimentação de suas diferentes fontes no desempenho reprodutivo de suínos reprodutores. O que se sabe é que a deficiência de vitamina D resulta em raquitismo, crescimento esquelético retardado e miopatia em suínos em crescimento. Já animais que permanecem por mais tempo no plantel, a deficiência da VD resulta em osteomalácia. Menos estudadas são as consequências da deficiência de vitamina D na reprodução (COFFEY *et al.*, 2012).

Pesquisas realizadas em mamíferos estabeleceram que as fêmeas com baixo *status* de vitamina D tinham fertilidade reduzida em 75%, ninhadas 30% menores e seus filhotes exibiam crescimento neonatal retardado (HALLORAN; DELUCA, 1980). Além disso, a observação de que camundongos nulos em receptores de vitamina D exibem hipoplasia uterina e menor tamanho ovariano, também suporta um papel significativo da vitamina D na reprodução (YOSHIZAWA *et al.*, 1997).

Para as rações de fêmeas suínas reprodutoras geralmente adota-se uma suplementação de 1560 UI de Vitamina D₃ (ROSTAGNO *et al.*, 2017), no entanto, ainda são escassas as informações sobre os níveis de suplementação de vitaminas nas rações dos animais monogástricos. Nesse sentido, tendo em vista uma suinocultura cada vez mais moderna e tecnificada, conhecer as particularidades nutricionais das fêmeas suínas se torna um diferencial quando se busca alcançar melhores resultados.

2.2.1 Gestação da Fêmea Suína

A matriz suína contemporânea atinge mais de 2,5 partos por ano (AGRINESS, [2019]), passando praticamente 80% do tempo em gestação, o que

evidencia a importância de incrementar os cuidados nessa fase para consolidar o sucesso em todo o sistema de produção (BORTOLOZZO *et al.*, 2007b).

O período fetal de um leitão inicia-se aproximadamente aos 35 dias de gestação, correspondente ao momento em que a organogênese está completa, caracterizada com a deposição de cálcio nos ossos (calcificação). Dentre os diversos fatores que podem afetar o crescimento fetal, a nutrição materna se destaca (ASHWORTH *et al.*, 2001).

O tempo estimado de gestação de uma fêmea suína equivale a 114 dias, podendo variar por diferentes fatores, como genético, nutricional, sazonal, tamanho da leitegada e ordem de parto, mas independentemente do tempo de gestação da fêmea, ela pode ser dividida em três fases distintas (terço inicial, terzo intermediário e terzo final da gestação). Apesar de serem todas muito importantes quanto à nutrição, a primeira fase apresenta uma menor necessidade de ganho de peso e de reserva energética quando se trata do leitão, uma vez que coincide com a formação das placentas e fluídos, porém, a partir do terzo final (80 aos 114 dias) essas necessidades se tornam muito maiores quando comparado aos dois períodos anteriores, ocorrendo um aumento substancial na troca de nutrientes entre a mãe e os fetos, dada à maior taxa de crescimento fetal (KNOL; LEENHOUWERS; VAN DER LENDE, 2002; MARTINS *et al.*, 2015).

Estudos apontam que durante a gestação e a lactação, o metabolismo da vitamina D₃ está sujeito a exigências crescentes de Ca para o crescimento fetal e produção de leite (HALLORAN; BARTHELL; DELUCA, 1979), fazendo com que nestas fases os níveis de 1,25(OH)₂D₃ circulantes sejam mais elevados (BRUNS; FAUSTO; AVIOLI, 1978; PIKE *et al.*, 1979).

Durante a prenhez, a alimentação tem reflexos diretos no aumento do peso corporal da matriz, sendo que apenas nos últimos dias do terzo final da gestação há um estado catabólico, direcionando as reservas maternas para os fetos (CLOSE; COLE, 2000). A nutrição pode melhorar o índice nascidos/fêmea/ano, pela redução de dias não produtivos e pelo aumento de longevidade da fêmea, além disso a fêmea começa a ser preparada para a lactação (BORTOLOZZO *et al.*, 2007a), sendo assim, manejos nutricionais empregados no terzo final da gestação exercem efeito direto sobre o desenvolvimento dos animais (MARTINS *et al.*, 2015), e tendo em vista que o alimento é fornecido geralmente de forma restrita, adequar os níveis nutricionais para cada uma das fases se faz necessário pois o não

cumprimento destas exigências pode influenciar a taxa de crescimento e desenvolvimento dos fetos e conseqüentemente o peso ao nascer (PANZARDI *et al.*, 2009).

A saúde das fêmeas suínas no final da gestação é outro fator impactante para uma boa produtividade. Fêmeas em melhores condições de saúde possuem melhor desempenho reprodutivo em relação a fêmeas com manifestação de alguma afecção. A manifestação de afecções no pré-parto altera o comportamento da matriz, causando impacto negativo em funções fisiológicas como o consumo de água e alimentos. Tais alterações podem predispor o aparecimento de doenças no pós-parto, como a agalaxia e hipogalaxia que atrapalham o desenvolvimento dos leitões e interferem nos índices reprodutivos das matrizes por aumentarem o intervalo entre partos.

Supõe-se que essa demanda excepcional de Ca durante os períodos de reprodução resulte na mobilização óssea, ocasionando uma diminuição drástica do conteúdo ósseo de Ca, o que pode causar fraqueza do esqueleto e levar à claudicação ou até fraturas ósseas (GIESEMANN *et al.*, 1998). Tais problemas com o sistema músculo-esquelético estão entre as principais causas de descarte de porcas criadas em condições comerciais (KIRK *et al.*, 2005). A retirada de porcas do plantel após um curto período de produção representa uma perda considerável para o segmento (KIRK *et al.*, 2005; ENGBLOM *et al.*, 2008), além de ser cada vez mais vista como uma questão de bem-estar, porque a claudicação está associada à dor intensa. (JORGENSEN; JORGENSEN, 1998). No entanto, o conhecimento das necessidades de vitamina D₃ das porcas é limitado e poucos estudos compararam diferentes fontes de vitamina D₃ em suínos (WEBER *et al.*, 2014).

A deficiência de Vit. D em gestantes e em seus recém-nascidos está intimamente relacionada, pois a maior transferência de vitamina para o feto se dá pela via transplacentária durante os últimos dias de gestação. Essa é a principal fonte dessa vitamina ao recém-nascido durante os primeiros momentos de vida. Além disso, a placenta contém receptores específicos que produzem enzimas que disponibilizam as vitaminas em sua forma ativa para os fetos (PRADO *et al.*, 2015). Assim como na maioria dos indivíduos, a síntese cutânea é a principal fonte de Vit. D, sendo o restante obtido pela alimentação. A eficiência do processo de absorção de vitamina D₃ é de aproximadamente 50 % (COMBS JUNIOR; MCCLUNG, 2017b).

Tem sido relatado que o *status* fetal de vitamina D está diretamente relacionado ao *status* materno de vitamina D (COFFEY *et al.*, 2012; GOOF; HORST; LITLEDIKE, 1984). Apesar de evidências experimentais sugerirem que a vitamina D possa desempenhar um papel na comunicação cruzada entre o leitão e a fêmea, ligando a vitamina D à uma função reprodutiva, a compreensão do impacto de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ nesse processo ainda não é muito claro (VIGANÒ *et al.*, 2003). No entanto, mesmo sendo escassas as informações sobre a necessidade de vitamina D em porcas durante a gestação ou lactação, o requisito oficial de vitamina D para suínos gestantes e lactantes varia entre 200 a 1.000 UI / kg de ração (NRC, 2012).

Sobre o desenvolvimento fetal durante a gestação sabe-se que o número de fibras musculares esqueléticas é estabelecido na fase pré-natal e pode ser influenciado através da nutrição, do uso de hormônios e da manipulação gênica (REHFELDT *et al.*, 2001). Algumas pesquisas demonstram que há uma melhoria acentuada na ação dos mioblastos e no número de fibras musculares esqueléticas fetais de leitões gerados por fêmeas com bons níveis de Vit. D circulante (HINES *et al.*, 2013). Leitões com baixo peso ao nascimento possuem menos fibras musculares, sendo assim, demoram mais para atingir o peso ao desmame ideal e têm um crescimento atrasado quando comparados com seus companheiros de leitegada com um bom peso ao nascer (BEE, 2004).

O papel importante que a vitamina D_3 desempenha no músculo é evidenciado pela presença de VDR em miócitos e pela falta de desenvolvimento muscular observados em camundongos nos quais o gene VDR fora eliminado (*knock-out*) (COMBS JUNIOR; MCCLUNG, 2017b). A maioria da hipertrofia muscular esquelética ocorre no período pós-natal e é alcançada pela fusão de células satélites (mioblastos) com fibras musculares já existentes e, finalmente, resulta em aumento da síntese proteica miofibrilar e área transversal da fibra muscular (ALLEN; MERKEL; YOUNG, 1979; ALLEN; RANKIN, 1990; WHITE; ESSER, 1989), sugerindo um melhor desenvolvimento muscular do leitão e podendo gerar uma melhoria no peso ao desmame.

Essa aparente aceleração do desenvolvimento muscular pode significar que os fetos de fêmeas que recebem apenas o colecalciferol na ração podem ter menor potencial de hipertrofia muscular esquelética pós-natal e menor rendimento magro em comparação aos leitões gerados por fêmeas que recebem

algum tipo de suplementação com a vitamina D já parcialmente ou totalmente sintetizada (HINES *et al.*, 2013).

Sendo assim, considerando os conhecidos efeitos da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na estimulação dos processos metabólicos em diferentes tecidos, os conceitos que podem envolver o sistema de VD merecem uma elucidação adicional.

2.2.2 Parto da Fêmea Suína

Na suinocultura, a produtividade do rebanho pode ser mensurada pelo número de leitões desmamados por fêmea/ano (AGRINESS, [2019]; VARGAS *et al.*, 2001). Neste contexto, o número de leitões nascidos vivos, que é um fator altamente influenciado pelo parto, é considerado um índice zootécnico relevante. Por isso, a fêmea parturiente merece assistência constante, tanto durante o parto quanto nos momentos que o precedem (ALEXANDRE *et al.*, 2005; PEIXOTO *et al.*, 2001).

Um parto natural requer uma interrupção de todo complexo hormonal que mantém a gestação para que ocorra a ativa preparação dos fetos e da fêmea para a abertura do canal cervical e para as contrações que irão expulsar os fetos. Para a expulsão dos fetos acontece uma sincronização das contrações uterinas com as contrações da parede abdominal e esta atividade muscular é precedida de mudanças estruturais do tecido conjuntivo dos ligamentos pélvicos, útero, cérvix e vagina (BERNARDI, 2007).

Práticas corretas de manejo durante o parto e o acompanhamento do mesmo podem ser fundamentais para garantir a viabilidade da leitegada e assegurar boas condições de saúde das matrizes (BIANCHI *et al.*, 2010). A sobrevivência dos leitões depende em parte da duração do parto, sendo que a rápida e eficiente expulsão dos fetos e o manejo de seu acompanhamento fazem com que ele seja bem-sucedido (CUNHA *et al.*, 2005). Estima-se que a duração média do parto seja de 180 a 240 minutos para um número médio acima de 12 leitões nascidos, com intervalo ideal de 15 a 20 min entre a expulsão de cada leitão, sendo considerado patológico quando este tempo é superado a 60 min (BIANCHI *et al.*, 2010; CUTLER *et al.*, 1999; SOBESTIANSKY; BARCELLOS, 2007).

Cresce o reconhecimento de que o nível adequado de vitamina D é necessário para a manutenção, crescimento e força do músculo esquelético do adulto (CEGLIA, 2008), podendo assim ser intimamente correlacionado com a

manutenção da musculatura necessária para que haja uma excelente contração uterina durante o parto. Identificação do receptor de vitamina D (VDR) nos tecidos e mioblastos do músculo esquelético sugerem que o músculo é realmente um alvo para a vitamina D e seus metabólitos (BISCHOFF *et al.*, 2001; CEGLIA *et al.*, 2010; SRIKUEA *et al.*, 2012).

Entretanto, os mecanismos de contratilidade da musculatura lisa do miométrio em comparação aos da musculatura estriada, permitem que este órgão apresente função de contração independente de uma ativação neuronal, principalmente pela ausência de troponina e organização das fibras musculares de forma longitudinal (WRAY, 1993), e fazem com que estes músculos sejam altamente dependentes dos níveis de cálcio do citosol de suas células (OTAIBI, 2014).

A contração uterina, dessa forma, se dá através de um mecanismo de despolarização uterino que ocorre anteriormente ao parto, e que determinam uma abertura dos canais de cálcio voltagem-dependentes (principalmente canais Ca^{2+} tipo L), e que são responsáveis pelo influxo de cálcio do meio externo para dentro da célula, promovendo a excitação e despolarização do músculo em um mecanismo conhecido como *Ca²⁺ induced Ca²⁺ released* (CICR). Neste sentido, o CICR faz-se dependente dos níveis de cálcio circulante no organismo da fêmea durante o início do parto, pois, a ausência de um nível adequado de cálcio circulante leva a uma ineficiência do início da excitação e despolarização uterina, assim como de todo o processo contínuo de contração uterina (SHMIGOL; EISNER; WRAY, 1998; WRAY, 1993).

Outro mecanismo importante para o aumento de cálcio no citosol do miométrio envolve o retículo sarcoplasmático, que se localiza próximo a periferia da célula e, diferente do retículo sarcoplasmático da musculatura estriada, funciona com uma espécie de vesícula de pinocitose, armazenando ou liberando cálcio para o citosol de acordo com o gradiente e agonistas específicos (BERRIDGE, 1997).

Da mesma forma, o relaxamento da musculatura uterina se dá por esse mecanismo CICR, determinando a saída de cálcio para o retículo sarcoplasmático e para o meio externo. Entretanto, assim como na excitação e contração, esse processo se dá de forma ativa e por gradiente de outros íons, como Na^+ e K^+ (SHMIGOL; EISNER; WRAY, 1998;).

O CICR, assim como o cálcio do retículo sarcoplasmático, é influenciado também por agonistas, como por exemplo, a ocitocina, que leva a um

aumento no nível intracelular do cálcio pela redução no efluxo de cálcio para o meio externo e liberação vigorosa do cálcio do retículo sarcoplasmático no citosol, aumentando a força contrátil do útero (WRAY, 1993).

O aumento das contrações do miométrio e consequente pressão na região cervical conduzem estímulos com os neurônios produtores de ocitocina no hipotálamo. Por sua vez, a ocitocina, assim como outros hormônios (prostaglandina e estradiol), também regula a concentração de cálcio intracelular que contribui para a estimulação da miosina quinase, enzima que ativa a miosina na fibra muscular uterina aumentando a capacidade contrátil do útero (GONZÁLES, 2002). Sendo assim, as contrações uterinas são mais frequentes durante a expulsão dos fetos quando a concentração de ocitocina está em seu nível máximo (BERNARDI, 2007).

Além do cálcio, ocorre também um aumento na concentração de fosfocreatina (PCr), glicogênio e ácidos graxos, que servirão como combustível para a contração. Também há um aumento do fluxo sanguíneo para o útero durante o parto, entretanto, no momento da contração, a compressão dos vasos determina uma redução do fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, do aporte das substâncias necessárias para a contração (WRAY *et al.*, 2001).

Uma vez em grande quantidade dentro da célula, o cálcio se liga à calmodulina, formando um complexo cálcio-calmodulina que é responsável pela ativação da miosina de cadeia leve cinase (MLCK), que é quem ativa, via ATP e a partir da fosforilação, uma miosina de cadeia leve, levando em um processo similar ao que ocorre na musculatura estriada, ativando a ligação actina-miosina e a contração muscular. Logo após a contração o nível de cálcio no citosol cai e o miométrio sofre relaxamento por inativação da MLCK (WRAY *et al.*, 2001).

Neste sentido, um aumento dos níveis séricos de cálcio pode levar a uma redução no tempo de nascimento dos leitões durante o parto, graças a essa dependência do cálcio para a contração uterina, assim como no número de leitões natimortos associados ao momento do parto (ELROD; HARP; BRYAN, 2015). Entretanto, se houver uma hipocalcemia antes ou durante o momento de parto, ocorrerá uma diminuição considerável ou até mesmo a falta de contração do miométrio, o que aumentaria o intervalo de nascimento entre leitões, aumentando a duração do parto, o número de natimortos e ainda prejuízo a produtividade da fêmea para a parição subsequente quanto ao número de leitões nascidos (ALEXANDRE *et al.*, 2005; OLIVIERO *et al.*, 2013).

Outro aspecto a ser levado em conta é que os partos tendem a ser mais prolongados à medida que se aumenta o número de partos da fêmea. Alguns estudos sugerem que quanto maior o tempo de parição, maior será o número de natimortos. Agentes estressantes tendem a induzir a maior duração do parto, por liberação de adrenalina, interferindo na liberação de ocitocina, fazendo também com que diminuam as contrações uterinas (SOBESTIANSKY; BARCELLOS, 2007).

A hiperprolificidade das porcas também é um fator que leva a prolongação do tempo de parto, e apesar de se buscar cada vez mais um número maior de leitões nascidos, essa melhoria no aumento gradual e sistemático do número de leitões nascidos por fêmea, a cada ano, faz com que aumente a incidência de hipóxia dos últimos leitões ao nascer, ocasionando um maior número de natimortos (BORGES *et al.*, 2008; LIMA, 2010), além de uma necessidade cada vez maior de intervenções químicas ou mecânicas para auxiliar a fêmea no processo de parição.

Se a duração do parto aumentar de três para oito horas, a porcentagem de leitegadas com natimortos pode aumentar de 18% para 61% (BRITT; ALMOND; FLOWERS, 1999), tendo um impacto direto na produção de suínos, uma vez que representam cerca de 25% de todas as mortes entre o parto e o desmame (CUTLER *et al.*, 1999).

A asfixia é a maior causa de perdas neonatais e pós-natais. Além disso, compromete a viabilidade de leitões neonatos (WENTZ *et al.*, 2009). O processo de asfixia durante o parto causa diminuição do pH sanguíneo, aumento da pressão de CO₂ e do lactato, além da diminuição da pressão de O₂ (ZALESKI; HACKER, 1993). O alto grau de asfixia promove um atraso na chegada dos leitões ao complexo mamário e incrementando a incapacidade desses manterem a temperatura corporal nos limites de normalidade. Portanto, a asfixia tem efeito no curto e médio prazo na vitalidade e sobrevivência dos leitões (HERPIN *et al.*, 1996).

Além da ação direta e fundamental do cálcio na contração uterina, a vitamina D e seus metabólitos não só atuam no aumento da concentração de cálcio sérico do organismo (COMBS JUNIOR; MCCLUNG, 2017b), mas também afetam a contração uterina a partir de três vias: mediando a transcrição não gênica, através de vias rápidas que não envolvem a síntese de DNA e pela variante alélica através do VDR (PEDROSA; CASTRO, 2005).

Tanto em avaliações em animais quanto em humanos, o VDR foi encontrado nas células musculares que se ligam especificamente à $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, o que sugere que a suplementação de vitamina D induz mudanças rápidas no metabolismo do cálcio da célula muscular e que não pode ser explicada por um lento caminho genético (ROSEN *et al.*, 2012).

As evidências indicam que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, através de um receptor da membrana da vitamina D, atua diretamente na membrana da célula muscular. Após a ligação com a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, várias vias de interação do segundo mensageiro são ativadas na célula muscular, resultando em aumento da captação de cálcio, auxiliando no mecanismo de contração uterina. Como efeitos genômicos, a força muscular parece ser influenciada pelo genótipo do VDR na célula muscular, assim como também regulam a ação de hormônios relacionados com o metabolismo de glicose, com o crescimento e diferenciação celular e com a reprodução, como a ocitocina, também com papel intrínseco no momento do parto e ejeção do colostro (BERNARDI, 2007; MUSZKAT *et al.*, 2010; ROSEN *et al.*, 2012).

Portanto, a importância da VD no parto não se resume à sua ação sobre os mecanismos clássicos de transporte de cálcio, à síntese proteica e à velocidade de contração muscular, mas também aos seus efeitos associados a outros fatores intrínsecos relacionados ao parto, como a influência hormonal e da glicose.

2.2.3 Lactação da Fêmea Suína

Na reprodução dos suínos, os reprodutores assim como a fase de gestação são importantes, no entanto, muito do sucesso da produção decorre da produção de leitões desmamados, que por sua vez depende diretamente da produção de leite da porca, sendo assim o período de lactação é determinante no processo produtivo dos suínos (FERREIRA *et al.*, 2007; LI *et al.*, 2000).

Qualquer problema que possa vir a ocorrer na produção de leite materno, como a redução do consumo de colostro e/ou de leite materno, tornam os leitões vulneráveis às doenças respiratórias, entéricas e nutricionais, aumento da variabilidade de peso dos animais, com conseqüente redução do peso médio de desmame e com reflexos significativos no índice de mortalidade, afetando assim a produtividade global da granja (HURLEY, 2001).

A ingestão de colostro para sobrevivência dos leitões e a necessidade de alta produção de leite das matrizes é tema crucial da suinocultura moderna (FERRARI, 2013). Dentre os problemas associados ao parto e que podem prejudicar a produção de colostro, o tempo prolongado de nascimento entre leitões, especialmente o terceiro e o quinto leitão, e um número maior de natimortos durante o parto estão entre os principais (QUESNEL, 2011).

Mesmo com o leite materno atendendo praticamente todas as demandas nutricionais dos leitões, garantindo sua sobrevivência e crescimento, há duas exceções importantes, o ferro e a vitamina D, pois o leite da porca proporciona quantidades muito pequenas destes dois nutrientes (MADSON; GOFF, 2012). Apesar da transferência de VD através do colostro para o leitão não ser significativa, a sua administração para a fêmea ainda se faz necessária para suportar uma produção de leite satisfatória, pois muito da síntese e secreção do leite são dependentes desse hormônio. A produção de leite em quantidade é crucial para o bom desenvolvimento dos leitões. Leitões criados de forma intensiva exibiram concentrações séricas de $25(\text{OH})\text{D}_3$ abaixo do esperado ao desmame (MADSON, 2011), sugerindo que a suplementação adicional pode ser benéfica.

A fisiologia da lactação está relacionada desde o desenvolvimento estrutural da glândula mamária que ocorre ainda na gestação, até a efetiva ejeção do leite. Uma série de eventos hormonais estão envolvidos com a lactogênese (processo de síntese láctea), mas a que nos cabe analisar com mais acurácia no presente estudo se refere a ação da ocitocina (OXT) e do paratormônio (PHT).

Como já visto anteriormente, o PHT tem uma função muito singular de elevar os níveis de cálcio sanguíneo. No periparto os níveis séricos do hormônio paratiroidiano aumentam consideravelmente, pois o Ca é um dos principais componentes minerais do leite e sua demanda é crescente, portanto tal manobra fisiológica faz com que ocorra uma mobilização de cálcio por intermédio da reabsorção óssea e também pelo mecanismo de estímulo a atividade da 1,25-dihidroxitamina D_3 , que aumenta a absorção de cálcio no intestino (DONE; WILLIAMSON; STRUGNELL, 2012; LITLEDIKE; GOFF, 1987). Por isso, com o fornecimento de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ por meio da dieta, sugere-se uma melhor eficiência desse mecanismo.

Foram demonstrados também que os receptores de vitamina D são expressos em praticamente todas as células do corpo e essa ampla distribuição está

subjacente à potencial miríade de ações fisiológicas da vitamina D (ROSEN *et al.*, 2012). Uma variedade de hormônios, inclusive a 1,25-dihidroxitamina D₃, servem como ligantes para receptores de hormônios nucleares exercendo efeitos biológicos que parecem não exigir regulação de genes, podendo funcionar, portanto, através de receptores de membrana ou do VDR situados fora do núcleo, em vez de seus receptores cognitivos de hormônios nucleares, como o estrogênio, progesterona, testosterona, ocitocina, corticosteróides e hormônio da tireóide (MORLEY *et al.*, 1992; ORCHINIK; MURRAY; MOORE, 1991).

A ocitocina, que é sintetizada no hipotálamo e transportada pelo sangue até os tetos, onde se liga a seus receptores nas células que circundam os alvéolos, células mioepiteliais, provocando contração ativa (FRANDSON; WILKE; FAILS, 2005). Altas concentrações de ocitocina no sangue da porca são identificadas durante o início do pós-parto, devido sua ação estar relacionada com a contração das células mioepiteliais da glândula mamária durante a lactação, o que facilita a descida do leite (GONZÁLES, 2002; KIM; EASTER; HURLEY, 2001).

Quando a suplementação na dieta das fêmeas é feita por meio da vitamina D na forma inativa (25-hidroxicolecalciferol), ela depende da integridade da função hepática para ser ativada e, uma forma de evitar esta dependência, é a suplementação da forma ativada, a 1,25-dihidroxitamina D₃.

2.3 AMBIÊNCIA PARA AS FÊMEAS EM LACTAÇÃO

O período lactacional tem um forte impacto sobre a produção e o desempenho reprodutivo das fêmeas suínas. As fêmeas nessa fase, se apresentam extremamente sensíveis à amplitudes térmicas, sendo que na maior parte do ano, elas são desafiadas pelas altas temperaturas (25 a 30 °C) que se encontram os galpões onde são alojadas, sendo então, submetidas ao estresse calórico, comprometendo sua produção devido à redução voluntária do consumo de ração (QUINIOU *et al.*, 2000a).

O estresse por calor é um problema devido à dificuldade da espécie em dissipar calor, tendo como principal alternativa o uso da respiração (ZANELLA, 1995). A faixa de conforto térmico da matriz suína lactante está entre os 16° e 22°C (BLACK *et al.*, 1993; KEMP; VERSTEGEN, 1987; SAMPAIO *et al.*, 2014) e do leitão neonato entre 32° e 34° (BERTHON *et al.*, 1993). Alternativas estruturais se

enquadram nas soluções encontradas para tentar amenizar o problema e diminuir as possíveis perdas produtivas. O uso de ventiladores, gotejamento, resfriamento de piso e o processo evaporativo adiabático (conhecido como resfriamento evaporativo com pressão negativa) são comumente utilizados em granjas mais modernas (MORALES *et al.*, 2013).

No Brasil, a grande maioria dos galpões convencionais de maternidade, normalmente não há nenhum tipo de dispositivo de ventilação, e o movimento do ar se deve às aberturas laterais, com o manejo de cortinas, altura do pé direito e largura do galpão (TOLON; NÃÃS, 2005).

Já em granjas mais modernas e tecnificadas o resfriamento de galpões se dá com a instalação de painéis evaporativos que aumentam a quantidade de vapor d'água no ar, e, assim, podem reduzir a temperatura ambiente. Esse resfriamento evaporativo ou adiabático, que integra a ventilação forçada sobre os painéis evaporativos (*pad cooling*), pode diminuir a temperatura do ar no interior do galpão em até 10°C (ABREU; ABREU, 2006). Alguns autores já demonstraram que o sistema de resfriamento evaporativo com pressão negativa é mais eficiente quando comparados com outros tipos de mecanismos, como os de resfriamento na nuca e manejo de cortina para redução da temperatura do ar (MORALES *et al.*, 2013).

Por se tratar de um período em que o animal tem maior demanda por nutrientes devido à alta produção de leite, o estresse calórico compromete a eficiência reprodutiva na fase, que objetiva um elevado número de desmamados com alto ganho de peso (NOBLET; ETIENNE, 1998). A alimentação pode ser afetada principalmente nos períodos quentes do ano, onde a temperatura é responsável por grande parte dos problemas de ingestão de ração na maternidade (MANNO *et al.*, 2005). Neste período, os suínos reduzem seu apetite como forma de diminuir a produção de calor endógena, devido ao efeito termogênico dos alimentos. Embora os avanços genéticos tenham tornado as fêmeas mais produtivas, elas são mais exigentes nutricionalmente e menos resistentes a tais desafios.

Um dos indicativos da produção de leite para as fêmeas suínas é o ganho de peso dos leitões lactentes, pois trata-se de um período em que o crescimento destes depende exclusivamente da quantidade de leite ingerido (QUINIQU; NOBLET, 1999). No entanto, as altas temperaturas podem influenciar negativamente a produção láctea nessa fase, pois ocorre uma drástica redução na

ingestão alimentar provavelmente associada com alterações comportamentais como diminuição na intensidade de consumo nas refeições diárias (QUINIOU *et al.*, 2000b), além de causar alterações fisiológicas como o aumento da frequência respiratória na tentativa de facilitar a manutenção da homeotermia (MARTINS; COSTA, 2008). Em ambiente termoneutro, o animal apresenta melhor eficiência na utilização dos nutrientes, consequência do mínimo esforço termorregulatório para manter a temperatura corporal (FERREIRA *et al.*, 2007).

Apesar da relação do metabolismo do cálcio e fósforo e sua interação com o estresse calórico ainda ser pouco evidente em suínos, em outras espécies, como as aves, as altas temperaturas podem levar a um decréscimo considerável nos níveis séricos de cálcio, o que pode estar associado, entre outros fatores, a falhas na conversão da vitamina D₃ em sua forma ativa, reduzindo a absorção e modulação desse mineral (FAISAL *et al.*, 2008; RAMA RAO; NAGALAKSHMI; REDDY, 2002).

Dessa forma, a redução do potencial de produtividade de fêmeas suínas em lactação sob estresse por calor, pode ser evitada através de estratégias construtivas e nutricionais. Justificando assim, o controle e o monitoramento dos índices produtivos e de desempenho como peças-chave para a compreensão do efeito da ambiência sobre o potencial de produção de fêmeas lactantes e suas leitegadas.

REFERÊNCIAS

- ABREU, P.G.; ABREU, V. M. N. **Avaliação do sistema de resfriamento evaporativo por meio de Pad Cooling**. Concórdia: Embrapa, 2006. (Comunicado técnico, n. 436). Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/bitstream/doc/443720/1/publicacao07m27t7g.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2019.
- AGRINESS. **Relatório anual do desempenho da produção de suínos**. João Paulo, SC: Agriness, [2019]. Disponível em: http://145jio1p2h9417125d2acd6p.wpengine.netdna-cdn.com/wp-content/uploads/2019/05/relatorio_melhores_da_suinocultur_11ed.pdf. Acesso em: 12 jul. 2019.
- ALEXANDRE, A. A. C.; ALBERTON, G. C.; FILHO, L. A.; ROCHA, R. M. V. M. Níveis de cálcio sérico em porcas gestantes e em trabalho de parto. **Acta scientiarum: Animal Sciences**, Maringá, v. 27, n. 3, p. 333–339, 2005.
- ALLEN, R. E.; MERKEL, R. A.; YOUNG, R. B. Cellular aspects of muscle growth: myogenic cell proliferation. **Journal animal science**, Champaign, v. 49, p. 115–127, 1979.
- ALLEN, R. E.; RANKIN, L. L. Regulation of satellite cells during skeletal muscle growth and development. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, Malden, v. 194, p. 81–86, 1990.
- ALVES, O. D. S.; CALIXTO, L. F. L.; ARAUJO, A. H. B.; TORRES-CORDIDO, K. A. A.; REIS, T. L.; CALDERANO, A. A. Decreased levels of vitamin D₃ and supplementation with 1,25-dihydroxyvitamin D₃-glycoside on performance, carcass yield and bone quality in broilers. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 48, n. 8, p. 1-8, 2018.
- ASHWORTH, C. J.; FINCH, A. M.; PAGE, K. R.; NWAGWU, M. O.; McARDLE, H.J. Causes and consequences of fetal growth retardation in pigs. **Reproduction Supplement**, Cambridge, v. 58, p. 233-246, 2001.
- BACHMANN, H.; AUTZEN, S.; FREY, U.; WEHR, U.; RAMBECK, W.; MCCORMACK, H.; WHITEHEAD, C. C. The efficacy of a standardised product from dried leaves of *Solanum glaucophyllum* as source of 1,25-dihydroxycholecalciferol for poultry. **British Poultry SCIENCE**, Edinburgh, v. 54, n. 5, p. 642-652, 2013.
- BACILA, M. **Bioquímica veterinária**. 2. ed. São Paulo: Robe editorial, 2003. 583 p.
- BARRAL, D.; BARROS, A. C.; ARAÚJO, R. P. C. Vitamina D: uma abordagem molecular. **Pesquisa brasileira em odontopediatria e clínica integrada**, João Pessoa, v. 7, n. 3, p. 309-315, set./dez. 2007.
- BARROS, R. **Efeito da vitamina D ativada no desempenho zootécnico e qualidade óssea de suínos**. 2010. 57f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010.

BEE, G. Effect of early gestation feeding, birth weight, and gender of progeny on muscle fiber characteristics of pigs at slaughter. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 82, p. 826–836, 2004.

BERNARDI, M. L. Fisiologia do parto em suínos. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 35, p. S139-S147, 2007.

BERRIDGE, M. J. Calcium signalling remodelling and disease. **Biochemic Society Award Transactions**, London, v. 40, p. 297–309, 2012.

BERRIDGE, M. J. Elementary and global aspects of calcium signaling. **Journal of Physiology**, Paris, v. 499, n. 2, p. 291-306, 1997.

BERTHON, D.; HERPIN, P.; DUCHAMP, C.; DAUNCEY, M. J; LeDIVIDICH, J. Modification of thermogenic capacity in neonatal pigs by changes in thyroid status during late gestation. **Journal of Development Physiology**, Oxford, v.19, p. 252-261, 1993.

BIANCHI, I.; LUCIA, T. J.; DESCHAMPS, J. C.; SCHNEIDER, A.; RABASSA, V. R.; CORRÊA, M. N. Indicadores de desempenho relacionado ao parto de fêmeas suínas de primeiro e segundo partos. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, v. 39, n. 6, p. 1359-1362, jun. 2010.

BISCHOFF, H. A.; BORCHERS, M.; GUDAT, F.; DUERMUELLER, U.; THEILER, R.; STAEHELIN, H. B.; DICK, W. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D receptor in human skeletal muscle tissue. **The Histochemical Journal**, Dordrecht, v. 33, p. 19–24, 2001.

BLACK, J. L.; MULLAN, B. P.; LORSCHY, M. L.; GILES, L. R. Lactation in the sow during heat stress. **Livestock Production Science**, Amsterdam, v. 35, p.153-170, 1993.

BOLAND, R. L.; SKLIAR, M.; CURINO, A.; MILANESI, L. Vitamin D compounds in plants. **Plant Science**, Beijing, v. 164, p. 357–369, 2003.

BORGES, V. F.; BERBARDI, M. L.; BORTOLOZZO, F. P.; WENTZ, I. Perfil de natimortalidade de acordo com ordem de nascimento, peso e sexo de leitões. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 60, n. 5, p.1234-1240, 2008.

BORTOLOZZO, F. P.; MELLAGI, A. P. G; AMARAL, W. S.; WENTZ, I. Fatores que influenciam no tamanho da leitegada. *In*: BORTOLOZZO, F. P. **A fêmea suína gestante**. Porto Alegre: Gráfica da UFRGS, 2007a. cap. 7, p. 117-148.

BORTOLOZZO, F. P.; WENTZ, I.; BERNARDI, M. L.; MELLAGI, A. P. G.; AMARAL, W. S.; PANZARDI, A.; VARGAS, A. J.; KUMMER, R.; WILLIAMS, N. **A fêmea suína gestante**. Porto Alegre: Gráfica da UFRGS, 2007b.

BOUILLON, R.; CARMELIET, G.; VERLINDEN, L.; VAN ETTEN, E.; VERSTUYF, A.; LUDERER, H.F.; LIEBEN, L.; MATHIEU, C.; DEMAY, M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. **Endocrine Reviews**, New York, v. 29, n. 6, p. 726-76, 2008.

BRITT, J. H.; ALMOND, G. W.; FLOWERS, W. L. Diseases of the reproductive system. *In*: STRAW, B. E.; D'ALLAIRE, S.; MENGELING, W. L.; TAYLOR, D. J. (ed.) **Diseases of swine**. 8. ed. Ames: Iowa State University Press, 1999. p. 883-911.

BRUNS, M. E. H.; FAUSTO, A.; AVIOLI, I. V. Placental calcium binding proteins in rats: apparent identity with vitamin D-dependent calcium binding protein from rat intestine. **Journal of Biological Chemistry**, Bethesda, v. 253, p. 3186-3190, 1978.

CAMPBELL, M. K. **Bioquímica**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.

CASHMANN, K. D. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. **British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 87, p.169-177, 2002.

CASTRO, L. C. G. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, São Paulo, v. 55, n. 8, p. 566-575, nov. 2011.

CEGLIA, L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. **Molecular Aspects of Medicine**, Elmsford, v. 29, p. 407–414, 2008.

CEGLIA, L.; SILVA MORAIS, M.; PARK, L. K.; MORRIS, E.; HARRIS, S.; BISCHOFF-FERRARI, H. A.; FIELDING, R. A.; DAWSON-HUGHES, B. Multi-step immunofluorescent analysis of vitamin D receptor loci and myosin heavy chain isoforms in human skeletal muscle. **Journal of Molecular Histology**, Dordrecht, v. 41, p. 137–142, 2010.

CLOSE, W. H.; COLE, D. J. A. **Nutritional of sows and boars**. 2. ed. Nottingham: Nottingham University Press, 2000.

COFFEY, J. D.; HINES, E. A.; STARKEY, J. D.; STAEKEY, C. W.; CHUNG, T. K. Feeding 25 hydroxycholecalciferol improves gilt reproductive performance and fetal vitamin D status. **Journal Animal Science**, Champaign, v. 90, p. 3783–3788, 2012.

COGO, J. R. **Efeito da 25-hidroxicolecalciferol na frequência e gravidade das lesões de osteocondrose em suínos**. 2016. 47f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Federal do Paraná, Palotina, 2016.

COMBS JUNIOR, G. F.; MCCLUNG, J. P. Perspectives on the vitamins in nutrition. *In*: COMBS JUNIOR, G. F.; MCCLUNG, J. P. **The vitamins**: fundamental aspects in nutrition and health. 5th. ed. California: Elsevier Academic Press, 2017a. p. 3-6.

COMBS JUNIOR, G. F.; MCCLUNG, J.P. Vitamin D. *In*: COMBS JUNIOR, G. F.; MCCLUNG, J. P. **The vitamins**: fundamental aspects in nutrition and health. 5th. ed. California: Elsevier Academic Press, 2017b. cap.7, p.160-206.

COZZOLINO, S. M. F. **Biodisponibilidade de nutrientes**. 3. ed. Barueri: Manole, 2009. 1334p.

CUNHA, A. A. A.; ALBERTON, G. C.; FILHO, L. A.; VENÂNCIO, M. R., RITA, M. Níveis de cálcio sérico em porcas gestantes e em trabalho de parto. **Acta Scientiarum Animal Sciences**, Maringá, v. 27, n. 3, p. 333-339, jul./set. 2005

- CUTLER, R. S.; FAHY, V. A.; SPICER, E. M.; CRONIN, G. M. Prewaning mortality. *In*: STRAW, B. E.; D'ALLAIRE, S.; MENGELING, W. L.; TAYLOR D. J. (ed.). **Diseases of swine**. 8th. ed. Ames: Iowa State University Press, 1999. p. 985-1001.
- DELUCA, H. F.; NAKADA, M.; TANAKA, Y.; SICINSKI, R.; PHELPS, M. The plasma binding protein for vitamin D is a site of discrimination against vitamin D-2 compounds by the chick. **Biochimica Biophysica Acta**, Amsterdam, v. 965, p. 16-21, 1988.
- DONE, S.; WILLIAMSON, S. M.; STRUGNELL, B. W. Nervous and locomotor systems. *In*: ZIMMERMAN, J. J.; KARRIKER, L. A.; RAMIREZ, A.; SCHWARTZ, K. J.; STEVENSON, G. W. **Diseases of swine**. 10th. ed. Ames: John Wiley & Sons, 2012. p. 294-328.
- DUKES, H. H.; REECE, W. O. **Fisiologia dos animais domésticos**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015.
- DUSSO, A. S.; BROWN, A. J.; SLATOPOLSKY, E. Vitamin D. **American journal of physiology: renal physiology**, Bethesda, v. 289, p. F8-F28, 2005.
- ELROD, N. D.; HARP, R. M.; BRYAN, K. G. Effect of calcium ion supplementation on swine parturition. **Texas Journal of Agriculture and Natural Resources**, Stephenville, v. 28, p. 12-17, 2015.
- ENDRES, D. B.; RUDE, R. K. Mineral and bone metabolism. *In*: BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R.; TIETZ, N. W. (ed.). **Tietz textbook of clinical chemistry**. 2nd. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1994. p. 1887 -1973.
- ENGBLOM, L.; LUNDEHEIM, N.; STRANDBERG, E.; SCHNEIDER, M. P.; DALIN, A. M.; ANDERSSON, K. Factors affecting length of productive life in Swedish commercial sows. **Journal Animal Science**, Champaign, v. 86, p. 432-441, 2008.
- FAISAL, B. A.; ABDEL-FATTAH, S. A.; EL-HOMMOSANY, Y. M.; ABDEL-GAWAD, N. M.; ALI, M. F. M. Immunocompetence, hepatic heat shock protein 70 and physiological responses to feed restriction and heat stress in two body weight lines of japanese quail. **International Journal of Poultry Science**, Faisalabad, v. 7, n. 2, p. 174-183, 2008.
- FAVUS, M. J.; BUSHINSKY, D. A.; LEMANN JUNIOR, J. Regulation of calcium, magnesium, and disorders of mineral metabolism. *In*: FAVUS, M. J. **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism**. 6th. ed. Washington: The American Society for Bone and Mineral Research, 2006. p. 76-83.
- FERRARI, C. V. **Efeito do peso ao nascer e ingestão de colostro na mortalidade e desempenho de leitões após a uniformização em fêmeas de diferentes ordens de parição**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias na área de Reprodução de Suínos) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.
- FERREIRA, A. S.; ARAÚJO, W. A. G.; SILVA, B. A. N.; BATISTA, R. M. Nutrição e manejo da alimentação de porcas na gestação e lactação em momentos críticos. *In*:

SEMINÁRIO DE AVES E SUÍNOS – AVESUI REGIÕES, 7., 2007, Belo Horizonte. **Anais** [...]. Belo Horizonte: Gessuli Editora, 2007. p. 71-95.

FRANCESCHI, R. T.; DELUCA, H. F. Characterization of 1,25-dihydroxyvitamin D3 dependent calcium uptake in cultured embryonic chick duodenum. **The Journal of Biological Chemistry**, Madison, v. 254, p. 3840-3847, 1980.

FRANDSON, R. D.; WILKE, W. L.; FAILS, A. D. **Anatomia e fisiologia dos animais de fazenda**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

GIESEMANN, M. A.; LEWIS, A. J.; MILLER, P. S.; AKHTER, M. P. Effects of reproductive cycle and age on calcium and phosphorus metabolism and bone integrity in sows. **Journal Animal Science**, Champaign, v. 76, p. 796–807, 1998.

GOFF, J. Overview of bone physiology. *In*: SWINE DISEASE CONFERENCE FOR SWINE PRACTITIONERS, 2010, Ames. **Conference** [...]. Iowa: AASV, 2010. p. 33–40.

GOFF, J. P.; HORST, R. L.; LITLEDIKE, E. T. Effect of sow vitamin D status at parturition on the vitamin D status of neonatal piglets. **The Journal of Nutrition**, Rockville, v. 114, p. 163–169, 1984.

GONZÁLES, F. H. D. **Introdução a endocrinologia reprodutiva veterinária**. Porto Alegre: UFRGS, 2002.

GROPPER, S. A. S.; SMITH, J. L.; GROFF, J. L. **Advanced nutrition and human metabolism**. 5th. ed. Belmont: Thomson Wadsworth, 2009.

HALLORAN, B. P.; BARTHELL, E.; DeLUCA, H. F. Vitamin D metabolism during pregnancy and lactation in the rat. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 76, p. 5549–5553, 1979.

HALLORAN, B. P.; DELUCA, H. F. Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat. **The Journal of Nutrition**, Rockville, v. 110, p. 1573–1580, 1980.

HATTENHAUER, O.; TRAEBERT, M.; MURER, H.; BIBER, J. Regulation of small intestinal Na-Pi type IIb cotransporter by dietary phosphate intake. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v. 277, p. 756–762, 1999.

HERPIN, P.; DIVIDICH, J. L.; HULIN, J. C.; FILLAUT, M.; DE MARCO, F.; BERTIN, R. Effects of the level of asphyxia during delivery on viability at birth and early postnatal vitality of newborn pigs. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 74, p. 2067–2075, 1996.

HINES, E. A.; COFFEY, J. D.; STARKEY, C. W.; CHUNG, T. K.; STARKEY, J. D. Improvement of maternal vitamin D status with 25-hydroxycholecalciferol positively impacts porcine fetal skeletal muscle development and myoblast activity^{1,2}. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 91, n. 9, p. 4116–4122, 2013.

HOLICK, M. F.; GARABEDIAN, M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *In*: FAVUS, M. J. **Primer on the metabolic bone**

diseases and disorders of mineral metabolism. 6th.ed. Washington: The American Society for Bone and Mineral Research, p. 106-114., 2006.

HURLEY, W. L. Mammary gland growth in the lactating sow. **Livestock Production Science**, Amsterdam, v. 70, n. 1/2, p.149-157, 2001.

JAPELT, R. B.; JAKOBSEN, J. Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. **Frontiers in Plant Science**, Lausanne, v. 4, p. 136, 2013.

JORGENSEN, B.; JORGENSEN, M. T. Different rearing intensities of gilts: II. Effects on subsequent leg weakness and longevity. **Livestock Production Science**, Amsterdam, v. 54, p. 167–171, 1998.

KEMP, B.; VERSTEGEN, M. W. A. The influence of climatic environment on sows. *In*: VERSTEGEN, M. W.; HENKEN, A. M. (ed.). **Energy metabolism in farm animals: effects of housing, stress and disease.** Dordrecht: Springer, 1987. p. 115-132.

KIM, S. W.; EASTER, R. A.; HURLEY, W. L. The regression of unsuckled mammary glands during lactation in sows: the influence of lactation stage, dietary nutrients, and litter size. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 79, n. 10, p. 2659, 2001.

KIRK, R. K.; SVENSMARK, B.; ELLEGARD, L. P.; JENSEN, H. E. Locomotive disorders associated with sow mortality in Danish pig herds. **Journal of Veterinary Medicine A**, Berlin, v. 52, p. 423–428, 2005.

KNOL, E. F.; LEENHOUWERS, J. I.; VAN DER LENDE, T. Genetic aspects of piglet survival. **Livestock Production Science**, Amsterdam, v. 78, n. 1, p. 47–55, 2002.

KONGSBAK, M.; LEVRING, T. B.; GEISLER, C.; VON ESSEN, M. The vitamin d receptor and T cell function. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 4, p. 148, 2013.

LAURIDSEN, C., HALEKOH, U.; LARSEN, T.; JENSEN, S. K. Reproductive performance and bone status markers of gilts and lactating sows supplemented with two different forms of vitamin D. **Journal of Animal science**, Champaign, v. 88, n. 1, p. 202-213, 2010.

LEESON, S.; SUMMERS, J. D. **Commercial poultry nutrition.** 4th. ed. Guelf: University of Guelf, 2001.

LI, D. F.; PAN, B. H.; FAN, S. J.; ZHANG, L. Y. Energy metabolism in baby pigs. **Asian Australasian Journal of Animal Sciences**, Champaign, v. 13, p. 326-334, 2000. Special Issue.

LIMA, D. **Dietas suplementadas com arginina para fêmeas suínas hiperprolíferas no período final da gestação e na lactação.** 2010. 61 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2010.

LITTLEDIKE, E. T.; GOFF, J. Interactions of calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D that Influence their status in domestic meat animals. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 65, n. 6, p. 1727–1743, 1987.

MACARI, M.; FURLAN, R. L.; GONZALES, E. **Fisiologia aviária aplicada a frangos de corte**. Jaboticabal: FUNEP: UNESP, 2002.

MADSON, D. M. Metabolic bone disease in swine: a diagnostic dilemma. *In*: GEORGE A YOUNG SWINE HEALTH AND MANAGEMENT CONFERENCE, 52., 2011, Sioux. **Proceedings** [...]. Sioux: [s. n.], 2011. p. 8-18.

MADSON, D.; GOFF, J. Vitamin D deficiency syndromes in swine. **333pig**, Ripoll, 2 mar. 2012. Disponível em: https://www.pig333.com/articles/vitamin-d-deficiency-syndromes-in-swine-i_5470/. Acesso em: 23 ago. 2019.

MANNO, M. C.; OLIVEIRA, R. F. M.; DONZELE, J. L.; FERREIRA, A. S.; OLIVEIRA, W. P.; LIMA, K. R. S.; VAZ, R. G. M. V. Efeito da temperatura ambiente sobre o desempenho de suínos dos 15 aos 30 kg. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, v. 34, n. 6, p. 471-477, nov./dez. 2005.

MARQUES, C. D. L.; DANTAS, A. T.; FRAGOSO, T. S.; DUARTE, A. L. B. P. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 50, n. 1, p. 67-80, 2010.

MARTINS, S. M. M. K.; LEAL, D. F.; CAMPOS, G. A.; POOR, A. P.; FERNANDES, J. B. O. Influência da nutrição na reprodução das matrizes suínas. **Revista Ciência Animal**, Fortaleza, v. 25, n. 1, p. 93-108, 2015.

MARTINS, T. D. D.; COSTA, A. N. Desempenho e comportamento de fêmeas suínas lactantes criadas em climas tropicais. **Archives de Zootechnia**, Córdoba, v. 57, p. 77-88, 2008.

MATHIS, G.; BOLAND, R.; BACHMANN, H.; TOGGENBURGER, A.; RAMBECK, W. Safety profile of 1,25-dihydroxyvitamin D3 of herbal origin in broiler chicken. **Schweiz Arch Tierheilkd**, Zürich, v. 158, p. 819-826, 2016.

MORALES, O. E. S.; GONÇALVES, M. A. D.; STORTI, A. A.; BERNARDI, M. L.; WENTZ, I.; BORTOLOZZO, F. P. Effect of different systems for the control of environmental temperature on the performance of sows and their litters. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 41, p. 1-8, 2013.

MOREIRA, R. O.; BALDUÍNO, A.; MARTINS, H.; REIS, J.; DUARTE, M.; FARIAS, M.; BOROJEVIC, R. Ribavirin, but not interferon- α , is associated with impaired osteoblast proliferation and differentiation in vitro. **Calcified Tissue International**, New York, v. 75, n. 2, p. 160-8, 2004.

MORLEY, P.; WHITFIELD, J.F.; VANDERHYDEN, B. C.; TSANG, B. K.; SCHWARTZ, J. L. A new, nongenomic estrogen action: the rapid release of intracellular calcium. **Endocrinology**, Baltimore, v. 131, n. 3, p. 1305–1312, 1992.

MURER, H.; FORSTER, I.; BIBER, J. The sodium phosphate cotransporter family SLC34. **Pflügers Archiv**: European Journal of Physiology, Berlin, v. 447, p. 763–767, 2004.

MUSZKAT, P.; CAMARGO, M. B.; GRIZ, L. H.; CASTRO, L. M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 54, p. 110–117, 2010.

NELSON, D. L.; COX, M. M. Lipídios. *In*: NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. cap. 10, p. 357-384.

NOBLET, J.; ETIENNE, M. Energetic efficiency of milk production. *In*: VERSTEGEN, M. W. A.; MOUGHAN, P. J.; SCHRAMA, J. W. **The lactating sow**. Wageningen: Wageningen Pers, 1998. p. 113-130.

NORMAN, A. W. Studies on the vitamin D endocrine system in the avian. **Journal of Nutrition**, Rockville, v. 117, p. 797-807, 1987.

NRC - NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Nutrient requirements of swine**. 11th. ed. Washington: National Academic Press, 2012.

OLIVIERO, C.; KOTHE, S.; HEINONEN, M.; VALROS, A.; PELTONIEMI, O. Prolonged duration of farrowing is associated with subsequent decreased fertility in sows. **Theriogenology**, Stoneham, v. 79, n. 7, p. 1095–1099, 2013.

ORCHINIK, M.; MURRAY, T. F.; MOORE, F. L. A corticosteroid receptor in neuronal membranes. **Science**, [S. I.], v. 252, n. 5014, p. 1848 –1851, 1991.

OTAIBI, M. The physiological mechanism of uterine contraction with emphasis on calcium ion. **Calcium Signaling**, Santa Clara, v. 1, n. 2, p. 70-75, 2014.

PANZARDI, A.; MARQUES, B. F. P. P.; HEIM, G.; BORTOLOZZO, F. P.; WENTZ, I. Fatores que influenciam o peso do leitão ao nascimento. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 37, p. s49-s60, 2009.

PEDROSA, M. A. C.; CASTRO, L. M. Papel da vitamina D na função neuromuscular. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 49, n. 4, p. 495-502, ago. 2005.

PEIXOTO, C. H.; WENTZ, I.; BORTOLOZZO, F. P.; BORCHARDT NETO, G.; JUNKES, S. Utilização de dois análogos sintéticos de prostaglandina F_{2α} (Dinoprost e Cloprostenol) pela via submucosa vulvar na indução de partos em suínos. *In*: CONGRESSO BRASILEIRO DE VETERINÁRIOS ESPECIALISTAS EM SUÍNOS, 10., 2001, Porto Alegre. **Anais** [...]. Porto Alegre: [s. n.], 2001. p. 191-192.

PIKE, J. W.; MEYER, M. B.; BISHOP, K. A. Regulation of target gene expression by the vitamin D receptor - an 673 update on mechanisms. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, Heidelberg, v. 13, p. 45-55, 2012.

PIKE, J. W.; PARKER, J. B.; HAUSSLER, M. R.; BOASS, A.; TOVERUD, S. V. Dynamic changes in circulating 1,25-dihydroxyvitamin D during reproduction in rats. **Science**, [S. I.], v. 204, p. 1427-1429, 1979.

- PIZAURO JUNIOR, J. M. Hormônios e regulação do tecido ósseo. *In*: MACARI, M.; FURLAN, R. L.; GONZALES, E. **Fisiologia aviária aplicada a frangos de corte**. 2. ed. Jaboticabal: FUNEP: UNESP, 2008. p. 267-278.
- PRADO, M. R. M. C.; OLIVEIRA, F. C. C.; ASSIS, K. F.; RIBEIRO, S. A. V.; PRADO JUNIOR, P. P.; SANT'ANA, L. F. R.; PRIORE, S. E.; FRANCESCHINI, S. C. C. Prevalência de deficiência de vitamina D e fatores associados em mulheres e seus recém-nascidos no período pós-parto. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 286-293, set. 2015.
- QUESNEL, H. Colostrum production by sows: variability of colostrum yield and immunoglobulin G concentrations. **Animal**, Champaign, v. 5, p. 1546–1553, 2011.
- QUESNEL, H.; FARMER, C.; DEVILLERS, N. Colostrum intake: influence on piglet performance and factors of variation. **Livestock Science**, Suwon, v. 146, p. 105–114, 2012.
- QUINIOU, N.; NOBLET, J. Influence of high ambient temperatures on performance of multiparous lactating sows. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 77, p. 2124-2134, 1999.
- QUINIOU, N.; RENAUDEAU, D.; DUBOIS, S.; NOBLET, J. Effect of diurnally fluctuating high ambient temperatures on performance and feeding behaviour of multiparous lactating sows. **Animal Science**, Champaign, v. 71, p. 571-57, 2000a.
- QUINIOU, N.; RENAUDEAU, D.; DUBOIS, S.; NOBLET, J. Influence of high ambient temperatures on food intake and feeding behaviour of multiparous lactating sows. **Animal Science**, Champaign, v. 70, p. 471-479, 2000b.
- RAMA RAO, S. V; NAGALAKSHMI, D.; REDDY, V. R. Feeding to minimize heat stress. **Poultry International**, Mount Morris, v. 41, n. 7, p. 30-33, 2002. Disponível em: http://www.poultvet.com/poultry/articles/feedingin_summer_.php. Acesso em: 19 dez. 2019.
- RATH, N. C.; HUFF, G. R.; HUFF, E. W. BALOG, J. M. Factors regulating bone maturing and strenght in poultry. **Poultry Science**, London, v.79, n. 7, p. 1024-1032, 2000.
- REBOUL, E. Intestinal absorption of vitamin D: from the meal to the enterocyte. **Food & Function**, Cambridge, v. 6, p 356-362, 2015.
- REHFELDT, C.; KUHN, G.; VANSELOW, J.; FURBASS, R.; FIEDLER, I.; NURNBERG, G.; CLELLAND, A. K.; STICKLAND, N. C.; ENDER, K. Maternal treatment with somatotropin during early gestation affects basic events of myogenesis in pigs. **Cell and Tissue Research**, Berlin, v. 306, p. 429–440, 2001.
- RODRIGUES, N. E. B.; ZANGERONIMO, M. G.; FIALHO, E. T. Adaptações fisiológicas de suínos sob estresse térmico. **Revista eletrônica nutritime**, Viçosa, v. 7, n. 2, p. 1197-1211, 2010.
- ROSEN, C. J.; ADAMS, J. S.; BIKLE, D. D.; BLACK, D. M.; DEMAY, M. B.; MANSON, J. E.; MURAD, M. H.; CHRISTOPHER, S. K. The nonskeletal effects of

vitamin D: an endocrine society scientific statement. **Endocrine Reviews**, New York, v. 33, p. 456–492, 2012.

ROSTAGNO, H. S.; ALBINO, L. F. T.; DONZELE, J. L. GOMES, P. C.; OLIVEIRA, R. F. M.; LOPES, D. C.; FERREIRA, A. S.; BARRETO, S. L. T. **Tabelas brasileiras para aves e suínos**: composição de alimentos e exigências nutricionais. 4. ed. Viçosa: UFV, 2017.

SALAMONSEN, L. A.; GUIVING, N.; FINDLAY, J. K. Newly identified endometrial genes of importance for implantation. **Journal of Reproductive Immunology**, Limerick, v. 53, p. 215–225, 2002.

SAMPAIO, C. A. P.; CRISTIANI, J.; DUBIELA, J. A.; BOFF, C. E.; OLIVEIRA, M. A. Avaliação do ambiente térmico em instalações para crescimento e terminação de suínos utilizando os índices de conforto térmico nas condições tropicais. **Ciência Rural**, São Paulo, v. 34, p. 784-790, 2004.

SCHLEGEL, P.; GUGGISBERG, D.; GUTZWILLER, A. Tolerance to 1,25 dihydroxyvitamin D3 glycosides from *Solanum glaucophyllum* by the growing pig. **Research in Veterinary Science**, London, v. 112, p.119–124, 2017.

SCHLEGEL, P.; GUTZWILLER, A. Effet du glycoside de 1,25-dihydroxyvitamine D3 dans un alimente carencé ou non en phosphore sur les performances de croissance et le statut mineral de porcelets. **Journées Rech Procine**, Paris, v. 47, p. 123-124, 2015.

SHMIGOL, A., EISNER, D. A.; WRAY, S. Properties of voltage-activated [Ca²⁺] transients in single smooth muscle cells isolated from prgnant rat uterus. **Journal of Physiology**, London, v. 51, p. 803–811, 1998.

SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D. E. S. N. Monitoramentos clínicos. *In*: SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D. E. S. N. **Doenças dos suínos**. Goiânia: Cânone, p. 723-726, 2007.

SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D. E. S. N.; MORES, N.; OLIVEIRA, S. J.; CARVALHO, L. F. O. S.; MORENO, A. M.; ROEHE, P. M. **Clínica e patologia suína**. 2. ed. Goiânia: Art 3 Impressos Especiais, 1999.

SOUZA, C. S.; VIEITES, F. M.; VASCONCELLOS, C. H. F.; CALDERANO, A. A.; NUNES, R. V.; FERREIRA, C. M.; PEREIRA, T. V. S.; MORAES, G. H. K. Suplemento de 1,25 dihidroxicolecalciferol e redução de cálcio e fósforo disponível para frangos de corte. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 65, p. 519-525, 2013.

SRIKUEA, R.; ZHANG, X.; PARK-SARGE, O. K.; ESSE, K. A. VDR and CYP27B1 are expressed in C2C12 cells and regenerating skeletal muscle: Potential role in suppression of myoblast proliferation. **American journal of Physiology-cell Physiology**, Bethesda, v. 303, p. C396–C405, 2012.

TOLON, Y. B.; NÃÃS, I. A. Avaliação de tipos de ventilação em maternidade de suínos. **Engenharia Agrícola**, Jaboticabal, v. 25, n. 3, p. 565-574, 2005.

- TRAUTENMÜLLER, H.; COSTA, A. B. S.; LEAL, I. F.; GENOVA, J. L.; AZEVEDO, L. B.; VIANA, S. C. M.; HORST, A. C.; MITTANCK, R. S.; CARVALHO, P. L. O. Parâmetros sanguíneos de suínos alimentados com rações contendo colecalciferol e 1,25-dihidroxicolecalciferol na fase de creche. *In: FÓRUM INTERNACIONAL DE SUINOCULTURA*, 9., 2018, Foz do Iguaçu. **Anais [...]**. Foz do Iguaçu: [s. n.], 2018. p. 81-82.
- VARGAS, A. J.; BORTOLOZZO, F. P.; WENTZ, I.; SILVA, L. E.; BORCHARDT NETO, G.; POZZOBOM, M. C. Comportamento estral de primíparas suínas submetidas à terapia hormonal com eCG associado ao hCG. *In: CONGRESSO BRASILEIRO DE VETERINÁRIOS ESPECIALISTAS EM SUÍNOS*, 10., 2001, Porto Alegre. **Anais [...]**. Porto Alegre: ABRAVES, 2001. p. 181-182.
- VIGANÒ, P.; MANGIONI, S.; POMPEI, F.; CHIODO, I. Maternal-conceptus cross talk: a review. **Placenta**, Amsterdam, v. 24, p. 56–61, 2003.
- WEBER, G. M.; WITSCHI, A. K. M.; WENK, C.; MARTENS, H. Triennial growth symposium: effects of dietary 25-hydroxycholecalciferol and cholecalciferol on blood vitamin D and mineral status, bone turnover, milk composition, and reproductive performance of sows. **Journal Animal Science**, Champaign, v. 92, p. 899–909, 2014.
- WENTZ, I.; BIERHALS, T. B.; MELLAGI, A. P. G.; BORTOLOZZO, F. P. Importance of farrowing assistance on improvement of productivity in pigs. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 37, p. s35-s47, 2009.
- WHITE, T. P.; ESSER, K. A. Satellite cell and growth factor involvement in skeletal muscle growth. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 21, p. S158–S163, 1989.
- WORKER, N. A.; CARRILLO, B. J. 'Enteque seco', calcification and wasting in grazing animals in the Argentine. **Nature**, London, v. 215, p.72-74, 1967.
- WRAY, S. Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation. **American Journal of Physiology cell Physiology**, Bethesda, v. 264, n. 1, p. C1–C18, 1993.
- WRAY, S.; KUPITTAYANANT, S.; SHMIGOL, A.; SMITH, R. D.; BURDYGA, T. The physiological basis of uterine contractility: a short review. **Experimental Physiology**, Cambridge, v. 86, n. 2, p. 239–246, 2001.
- YOSHIZAWA, T.; HANDA, Y.; UEMATSU, Y.; TAKEDA, S.; SEKINE, K.; YOSHIHARA, Y.; KAWAKAMI, T.; ARIOKA, K.; SATO, H.; UCHIYAMA, Y.; MASUSHIGE, S.; FUKAMIZU, A.; MATSUMOTO, T.; KATO, S. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. **Nature Genetics**, New York, v. 16, p. 391–396, 1997.
- ZALESKI, H. M.; HARCKER, R. R. Effect of oxygen and neostigmine on stillbirth and pig viability. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 71, p. 298-305, 1993.
- ZANELLA, A. J. Indicadores fisiológicos e comportamentais do bem-estar animal. **A Hora Veterinária**, Porto Alegre, v. 14, n. 83, p. 47-52, 1995.

ZHOU, H.; CHEN, Y.; LV, G.; ZHUO, Y.; LIN, Y.; FENG, B.; FANG, Z.; CHE, L.; LI, J.; XU, S.; WU, D. Improving maternal vitamin D status promotes prenatal and postnatal skeletal muscle development of pig offspring. **Nutrition**, New York, v. 32, p. 1144–1152, 2016.

3 HIPÓTESE

A suplementação de 1,25- Dihidroxitamina D₃ glicosídeo para fêmea suínas gestantes e lactantes proporciona uma potencialização do desempenho reprodutivo.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar os efeitos da suplementação de 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo para fêmeas suínas sobre o desempenho reprodutivo sob diferentes condições de ambiência.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a influência de 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo sobre a dinâmica do parto e do pós-parto de fêmeas suínas criadas sob diferentes condições de ambiência.
- Avaliar os níveis séricos sanguíneos de minerais e vitamina D₃ durante o parto e desmame de fêmeas suínas suplementadas com a 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo.
- Avaliar o desempenho reprodutivo de fêmeas suplementadas com a 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo em dois partos subsequentes.

5 ARTIGOS

5.1 ARTIGO 1

Efeito da 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo no desempenho reprodutivo de fêmeas suínas sob estresse por calor

Resumo: As consequências do estresse por calor estão associadas a alterações no comportamento fisiológico e redução no desempenho reprodutivo de fêmea hiperprolíficas lactantes e no desenvolvimento da sua progênie. São poucos os estudos em suínos que associam esse tipo de estresse à resposta fisiológica da vitamina D₃. Objetivou-se com este trabalho avaliar o uso de uma fonte natural de 1,25-dihydroxyvitamina D₃ em fêmeas suínas, sobre o desempenho reprodutivo em dois ambientes de produção diferentes, um sob condição controladas de temperatura, com médias de $22,8 \pm 2^\circ \text{C}$, e um ambiente sob estresse por calor, com temperaturas médias de $28,6 \pm 4^\circ \text{C}$. Foram selecionadas 104 fêmeas (1^o a 7^o partos-Genética DB90), distribuídas e divididas em dois tratamentos inteiramente casualizados, Grupo Teste e Grupo Controle. Para o fator ambiente, somente o período de lactação foi avaliado, com os animais sendo separados em 52 fêmeas representado cada ambiente, separadas em 26 fêmeas por tratamento para cada ambiente. A partir do terço final de gestação as fêmeas do grupo Tratamento (n = 52) receberam 3,5 µg/porca/dia de 1,25-dihidroxitamina D₃ adicionados *on top* a ração e durante toda a fase de lactação, o mesmo grupo recebeu 7µg/porca/dia de 1,25-dihidroxitamina D₃ também *on top* a ração. As fêmeas do o grupo Controle receberam o programa nutricional convencional da granja durante todo o período experimental. Avaliou-se o tempo de parto total, uso de ocitocina injetável, incidência de distocia relacionada à intervenção manual no parto, nascidos totais, nascidos vivos, mumificados, natimortos, número de leitões com peso abaixo de 900 g, peso ao nascimento, peso 24h pós-nascimento, ingestão e produção de colostro, peso ao desmame, ganho de peso do nascimento ao desmame e frequência de diarreia da leitegada. Não houve interação entre o uso de 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo e o fator ambiente. O tempo de parto do grupo tratamento foi 94 minutos inferior em comparação ao controle, assim como houve o uso de ocitocina em 25 fêmeas a mais do grupo controle e tendeu a ser maior a incidência de distocia em partos desse grupo. A produção de colostro foi 16,29% maior para fêmeas que ingeriram a vitamina 1,25 dihidroxivitamina D₃ glicosídeo, bem como a ingestão de colostro pelas leitegadas desse grupo, o ganho de peso diário dos leitões as 24h e ao desmame, 336g, 124g e 236g respectivamente, também tendeu a ser maior o peso ao desmame para este grupo (5,97kg). O fornecimento de 1,25- dihidroxivitamina D₃ glicosídeo para as fêmeas melhora o desempenho reprodutivo de porcas e o desempenho da progênie.

Palavras-Chave: distocia, gestação, lactação, pressão negativa, vitamina D.

Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ glycoside on the reproductive performance of swine females under heat stress

Abstract: The consequences of heat stress are associated with changes in physiological behavior and reduction in the reproductive performance of lactating hyperproliferous females and in the development of their progeny. There are few studies in pigs that associate this type of stress with the physiological response of vitamin D₃. The objective of this work was to evaluate the use of a natural source of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in swine females, on the reproductive performance in two different production environments, one under controlled temperature conditions, with averages of $22.8 \pm 2^\circ$ C, and an environment under heat stress, with average temperatures of $28.6 \pm 4^\circ$ C. Were selected 104 females (1^o to 7^o births - Genetics DB90), distributed and divided into two entirely randomized treatments, Test and Control. For the environment factor, only the lactation period was evaluated, with the animals being separated into 52 females representing each environment, separated into 26 females per treatment for each environment. From the final third of gestation, the females in the Treatment group (n = 52) received 3,5 µg/sow/day of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ added on top of the feed and throughout the lactation phase, the same group received 7µg/sow/day of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ also on top of the feed. The females of the Control group received the conventional nutritional program of the farm throughout the experimental period. Total farrowing time, use of injectable oxytocin, incidence of dystocia related to manual intervention during farrowing, total births, live births, mummifieds, stillbirths, number of piglets weighing less than 900g, birth weight, 24h weight were evaluated post-birth, colostrum intake and production, weaning weight, weight gain from birth to weaning and frequency of litter diarrhea. There was no interaction between the use of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ glycoside and the environmental factor. The farrowing time of the treatment group was 94 minutes shorter compared to the Control group, as well as the use of oxytocin in 25 more females in the control group and the incidence of dystocia in deliveries in this group tended to be higher. Colostrum production was 16,29% higher for females who ingested vitamin 1,25 dihydroxyvitamin D₃ glycoside, as well as the intake of colostrum by the litter of this group, the daily weight gain of the piglets at 24h and at weaning, 336g, 124g and 236g, respectively, also tended to be heavier at weaning for this group (5,97kg). The supply of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ glycoside to the females improves the reproductive performance of sows and the performance of the progeny.

Key words: dystocia, gestation, lactation, negative pressure, vitamin D.

Introdução

A evolução do tamanho da leitegada em fêmeas de alta produtividade vem sendo acompanhada por uma redução no peso ao nascimento, maior variabilidade do peso dos leitões nascidos e, conseqüentemente, um aumento no número de leitões de baixa viabilidade em consequência da maior ocupação intrauterina (GARBOSSA *et al.*, 2015; FONSECA, 2016). Em face disto, a nutrição tem papel

fundamental para suprir as necessidades fisiológicas das fêmeas modernas, oferecendo subsídios para que estas possam expressar e maximizar seu potencial reprodutivo.

Dentre os nutrientes relacionados com a eficiência reprodutiva, a vitamina D é reconhecida por estar envolvida na reprodução e lactação (HALLORAN; DELUCA, 1980). No organismo animal, além da produção endógena associada à ação do 7-deidrocolesterol e da luz solar, a vitamina D está presente na alimentação animal na forma de diversos metabólitos, sendo o colicalciferol (D₃) sintético a principal fonte artificial desta vitamina advinda da ração, além do ergocalciferol (D₂), presente em ingredientes vegetais. Entretanto, seu metabólito ativo é o calcitriol, ou 1,25-dihidroxitamina D₃, cuja função principal é a regulação da homeostase do cálcio e do fósforo, mas que também regulam a ação de hormônios relacionados com o metabolismo de glicose, com o crescimento e diferenciação celular e com a reprodução, como a ocitocina, o papel intrínseco no momento do parto e ejeção do colostro (COMBS JUNIOR; MCCLUNG, 2017; LA *et al.*, 2019; ROSEN *et al.*, 2012).

Essa molécula, embora ativa e sintética, é muito instável e onerosa para a nutrição animal. Uma solução possível é sua forma vegetal, glicosídeo, que dá à molécula estabilidade, tornando-a um mimético da forma endógena produzida pelo animal, mas com características de hidrossolubilidade que lhe conferem mecanismos de ação e absorção diferentes pelo animal (JAPELT; JAKOBSEN, 2013). Dentre as plantas reconhecidamente ricas neste composto, a *Solanum glaucophyllum* é a que contém o metabólito 1,25-dihidrovitamina D₃ glicosídeo em maior abundância, sendo inclusive já amplamente utilizada na produção animal (ALVES *et al.*, 2018; MATHIS *et al.*, 2016; SOUZA *et al.*, 2013), inclusive em suínos (SCHLEGEL; GUGGISBERG; GUTZWILLER, 2017; TRAUTENMÜLLER *et al.*, 2018).

Outro fator que está associado ao uso da vitamina D₃ por monogástricos é a relação entre o metabolismo do cálcio e fósforo e o estresse calórico. Autores apontam que, o estresse por calor reduz a ingestão de cálcio, bem como a conversão da vitamina D₃ em sua forma metabolicamente ativa, 1,25(OH)₂D₃, que é essencial para o absorção e utilização de Ca (RAMA RAO *et al.*, 2002; FAISAL *et al.*, 2008). No entanto, essa relação ainda é pouco evidente em suínos.

Mesmo que seja observado em grande parte do país temperatura e umidade relativa do ar elevadas durante a maior parte do ano, o principal sistema de

produção no Brasil é formado por galpões convencionais de maternidade, onde normalmente não são instalados nenhum tipo de dispositivo de ventilação, criando um ambiente termicamente hostil para as fêmeas suínas, levando ao aparecimento do estresse pelo calor que é um dos fatores responsáveis pela baixa produtividade animal (SANTOS *et al.*, 2006; TOLON; NÃÃS, 2005).

Com isto, objetivou-se com este trabalho avaliar o efeito da 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo sobre o parto e o pós-parto imediato de fêmeas suínas criadas sob diferentes condições de ambiência.

Material e Métodos

O presente experimento foi submetido à avaliação do Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina, sendo aprovado para seu desenvolvimento (CEUA nº 12647.2019.48)

Preparo de 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo com a ração

A fonte de 1,25-dihidroxitamina D₃ natural usada nesse estudo foi através do produto comercial Panbonis[®] que é a base da planta *Solanum Glaucophyllum*.

As rações foram formuladas para atender as exigências nutricionais (Tabela 1) de acordo com Rostagno *et al.* (2017).

Experimento

O experimento foi conduzido em uma granja comercial no município de Patrocínio no do estado de Minas Gerais. A granja possui o ciclo completo de produção com um plantel de 2000 matrizes da genética DB90.

O delineamento experimental na fase de gestação foi inteiramente casualizado e na fase de maternidade foi adicionado um arranjo fatorial 2x2 (sem e com suplementação de vitamina 1,25(OH)₂D₃ e dois ambientes).

Foram selecionadas 104 fêmeas (1° a 7° partos-Genética DB90), divididas em dois tratamentos Grupo Controle (sem suplementação de vitamina 1,25(OH)₂D₃) e Grupo Teste (com a suplementação da vitamina 1,25(OH)₂D₃). A partir do terço final de gestação, o grupo Teste foi suplementado com 3,5µg/porca/dia de 1,25-

dihidroxitamina D₃ glicosídeo adicionados *on top* manualmente a ração e durante toda a fase de lactação, esse mesmo grupo recebeu da mesma forma 7µg/porca/dia de 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo.

A partir do terço final de gestação (80 dias até o dia do parto) as porcas foram alojadas individualmente em gaiolas e alimentadas uma vez ao dia (3,5 kg/dia), tendo água fornecida *ad libitum* através de uma chupeta individual.

Na maternidade as porcas foram alojadas individualmente em gaiolas de parição, onde foram alimentadas quatro vezes ao dia (Consumo médio / dia (0-21 dias), 6,6kg/dia), com a grande quantidade (50%) oferecida pela manhã e as demais como complemento. A água foi fornecida *ad libitum* através de chupeta individualmente. No primeiro trato do dia, foi adicionada manualmente a mistura contendo o produto.

No período de lactação dois sistemas diferentes de produção foram utilizados neste ensaio: uma sala com pressão negativa e exaustor com alta intensidade de luz durante o dia e a noite (cortinas amarelas e com instalação de luzes artificiais por meio de lâmpadas para cada fileira de fêmeas) identificadas como sala 1 (um); e uma instalação normal sem nenhum recurso de ventilação ou climatização e com baixa intensidade de luz durante o dia (cortinas escuras e pouca incidência de luzes durante a noite) identificadas como sala 2 (dois). Estes dois sistemas diferentes foram utilizados como fator para este ensaio, representando um grupo de 52 porcas para cada uma das salas. As temperaturas dos dois ambientes, climatizado ou não, variaram de 20,8 a 22,8° C para o ambiente sob pressão negativa, e o ambiente sob estresse calórico, com temperaturas de 24,6 a 34,0° C.

Tabela 1 - Composição centesimal e nutricional das rações usadas nas fases de gestação e lactação durante o período experimental

Ingredientes (%)	Gestação	Lactação
Milho	62,05	52,02
Farelo de Soja	13,52	27,68
Casca de Soja	19,01	
Farinha de Carne	3,67	5,00
Farelo de Bolacha		5,00
Concentrado Energético		7,50
L-Lisina HCL 99 (78,4%)		0,40
DL-Metionina 99%		0,19
L-Triptofano 99%		0,05
L-Treonina 98%		0,19
Calcário Calcítico	0,32	
Sal	0,40	0,40
Premix ¹	0,10	0,10
Nutrientes por kg de ração (%)		
Matéria Seca	88,79	89,10
Matéria mineral	5,52	6,03
Proteína Bruta	14,69	21,01
Ex. Etéreo	3,66	5,70
Fibra Bruta	9,18	3,25
Lisina Total	0,74	1,36
Lisina Digestível	0,57	1,20
Treonina Digestível	0,74	0,67
Metionina Digestível	0,33	0,37
Zinco Total (mg/kg)	165,87	164,32
Cobre Total (mg/kg)	85,94	86,88
Calcio	1,0	1,01
Fósforo Total	0,45	0,62
Fósforo disponível	0,40	0,51
Energia Metabolizável (kcal)	3008	3683

Fonte: Próprio Autor

¹Premix, níveis de garantia por kg do produto: Colina: 75.000 mg/kg⁻¹, Vitamina A: 50.000 UI, Vitamina D3: 75.000 UI, Vitamina E: 9000 mg/kg⁻¹, Vitamina K3: 975mg kg⁻¹, Vitamina B1: 500 mg/kg⁻¹, Vitamina B2: 1.200 mg/kg⁻¹, Vitamina B6: 750 mg/kg⁻¹, Vitamina B12: 8.000 mcg/kg⁻¹, Vitamina D: 3900 UI/kg; Niacina: 5.000 mg/kg⁻¹, Ácido Pantotênico: 3.000 mg/kg⁻¹, Ácido Fólico: 500 mg/kg⁻¹, Biotina: 20.000 mg/kg⁻¹, Ferro: 30.000 mg/kg⁻¹, Cobre: 3.000 mg/kg⁻¹, Manganês: 17.500 mg/kg⁻¹, Zinco: 30.000 mg/kg⁻¹, Iodo: 200 mg/kg⁻¹, Selênio: 150 mg/kg⁻¹, Fitase: 25000 U kg⁻¹

Do início do parto até o desmame foram analisadas as seguintes variáveis referentes ao desempenho reprodutivo das fêmeas: 1) número total de nascidos; 2) número de nascidos vivos; 3) número de natimortos; 4) número de mumificados; 5) número de leitões nascidos com peso abaixo de 0,900 kg; 6) tempo de duração do parto; 7) tipo de parto: distócico com o uso de ocitocina ou normal sem uso de ocitocina; 8) número de leitões após 24h; 9) número de leitões 7 dias após o parto; 10) através do peso dos leitões ao nascimento e 24h depois, estimou-se a produção de colostro da fêmea (LE DIVIDICH; ROOKE; HERPIN, 2005); 11) análises sérica

dos minerais (níveis de Ca, P, Mg, Fe e fosfatase alcalina) das fêmeas e da leitegada, no dia do desmame (média de 21 dias pós-parto); 12) frequência de diarreia da leitegada e 13) taxa de mortalidade da porca e dos leitões.

No dia do nascimento os leitões foram pesados e identificados com brincos numéricos. Nos dias 1, 10 e 21 pós nascimento os animais foram novamente pesados e avaliados quanto ao seu ganho de peso. Nesses mesmos dias foram observadas a presença ou não de diarreia nos leitões, sendo classificadas, de acordo com Sobestiansky e Barcellos (2007), em: 1- fezes líquidas; 2- fezes cremosas; 3- fezes pastosas; 4- fezes normais. Para análise dos dados, a baía foi considerada a unidade experimental e, se ao menos um animal apresentasse escore inferior a 3, a baía era considerada positiva para diarreia.

Os dados foram considerados com diferenças significativas quando o nível de probabilidade foi maior ou igual a 95% ($p \leq 0,05$) e como tendência com nível de probabilidade de 90% ($p \leq 0,10$). As variáveis paramétricas foram submetidas à análise de variância ANOVA com teste F para fatores e a interação foi analisada por Tukey, as variáveis não paramétricas foram submetidas ao teste de Kruskal-Wallis por fatores isolados (sem interação) e as variáveis seguidas pela tabela de dupla entrada submetida ao teste do qui-quadrado. A ordem de paridade foi considerada como bloco para o desenho estatístico. As correlações foram calculadas pelo coeficiente de Pearson.

Resultados

O uso de ocitocina foi menor nas fêmeas suplementadas com vitamina natural e alojadas na sala não climatizada. No entanto, independente da ambiência em que os animais foram alojados, o tempo de parto foi 94 min inferior para as fêmeas do grupo Teste e a frequência de partos distócicos foi maior para o grupo que não foi suplementado com a vitamina (Tabela 2).

Tabela 2 - Avaliação do desempenho reprodutivo de fêmeas suínas durante o parto e pós-parto, submetidas ou não ao uso de 1,25-dihidroxitamina D₃ em diferentes condições de ambiência

	Grupos		Salas		p- Valor			
	Teste	Controle	1**	2**	EP	P t*	P s*	T x S
Nº de nascidos totais	16,4	17,02	16,4	17,1	0,37	0,469	0,511	0,869
Nº de nascidos vivos	14,7	15,3	14,5	15,6	0,35	0,673	0,276	0,750
Natimorto (%)	6,0	7,8	8,36	5,17	0,12	0,493	0,241	0,492
Mumificado (%)	3,06	3,46	2,96	3,61	0,07	0,355	0,346	0,172
Leitões < 0,900 g (%)	13,79	14,57	15,16	11,78	0,34	0,455	0,255	0,733
Tempo de parto (h/min)	3:59	5:33	4:50	4:39	16,6	0,018	0,977	0,636
Tempo entre leitões (min/seg)	16:32	21:26	19:40	17:00	11,8	0,096	0,582	0,297
Distocia ² (%)	11,53	28,84	26,92	13,46	-	0,025	0,154	0,062
Uso de Ocitocina ² (%)	5,77	30,76	25,00	11,53	-	0,001	0,130	0,002
Nº leitões 24hs	14,0	13,8	13,7	14,4	0,41	0,373	0,718	0,998
Mortalidade 24hs	4,37	4,72	4,63	4,33	0,75	0,804	0,473	0,951
Peso ao nascer (g)	1355	1340	1332	1385	32	0,799	0,953	0,826
Peso da leitegada (Kg)	19,24	18,88	18,38	20,69	0,51	0,825	0,043	0,643
Peso do leitão 24hs (g)	1478	1432	1445	1478	34	0,465	0,745	0,775
Peso da leitegada 24hs (Kg)	20,01	19,06	18,90	21,09	0,48	0,395	0,772	0,801
GPD 24hs (g)	124	92	113	92	6	0,009	0,072	0,600
Consumo de Colostro (g) ¹	336	290	320	298	17	0,034	0,750	0,949
Produção de Colostro (kg) ¹	4,54	3,80	4,14	4,27	0,14	0,021	0,872	0,901

Fonte: Próprio Autor

**Sala 1: condição climatizada / Sala 2: condição não climatizada

*t representa o tratamento / s representa a sala / T X S representa a interação entre os fatores

¹Consumo de colostro/leitão baseado na equação desenvolvida por Le Dividich et al (2005)

ANOVA com 5% de significância

²CHI-Sq / Fisher com 5% de significância

O grupo suplementado com 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo apresentou maior produção de colostro e seus leitões demonstraram maior consumo deste. O ganho de peso dos leitões nas primeiras 24 horas pós-parto também foi melhor para os leitões oriundos de fêmeas que receberam a adição da vitamina D₃ glicosídeo na dieta. Para a ambiência, houve um melhor peso de leitegada em favor da sala não climatizada e para o melhor ganho de peso as 24hs houve uma tendência favorável para sala climatizada (Tabela 3).

Para o desempenho geral do parto, não houve interação entre os fatores estudados, contudo observou-se diferença no GPD dos leitões até 10 dias pós-parto para o fator uso de 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo, e uma tendência de continuidade desses resultados até o desmame. O peso médio do leitão também foi

influenciado pelo fator uso da vitamina natural, com uma tendência de diferença em relação aos leitões provenientes de fêmeas não suplementadas durante os 10 dias pós-parto e, da mesma forma, no peso final de leitegada ao desmame, com tendência de melhores resultados para o grupo teste relacionado ao peso de leitegada aos 10 dias, GPD e peso da leitegada ao desmame (Tabela 3).

Tabela 3 - Avaliação do desempenho reprodutivos de fêmeas suínas alimentadas ou não com 1,25-dihidroxitamina D₃ em diferentes condições de ambiência, de acordo com os índices zootécnicos da leitegada

		Grupos		Salas		EP	p-Valor		
		Teste	Controle	1**	2**		P t*	P s*	T x S
Unif	N° de leitões	14,0	14,0	13,9	14,2	0,09	0,696	0,456	0,956
	Peso de leitão (kg)	1,49	1,45	1,50	1,43	0,04	0,299	0,866	0,745
	Peso de leitegada (kg)	20,72	20,22	20,79	20,12	0,47	0,336	0,793	0,710
10 dias	Peso leitão (Kg)	2,91	2,69	2,77	2,84	0,06	0,055	0,289	0,429
	Peso leitegada (kg)	38,9	37,0	37,50	38,49	0,74	0,183	0,301	0,417
	GPD (g)	204	178	181	201	5,37	0,041	0,142	0,610
Desmame	N° de leitões	13,1	13,3	13,2	13,2	0,10	-	-	-
	Peso leitegada (Kg)	77,93	74,64	77,25	75,70	1,28	0,157	0,710	0,112
	Peso leitão(kg)	5,97	5,63	5,89	5,75	0,10	0,060	0,672	0,104
	GPD (g)	236	221	209	205	3,79	0,054	0,799	0,111
	Mortalidade (%)	6,42	5,00	5,03	7,04	0,72	0,246	0,332	0,411

Fonte: Próprio Autor

**Sala 1: condição climatizada / Sala 2: condição não climatizada

*t representa o tratamento / s representa a sala / T X S representa a interação entre os fatores

Quanto a ocorrência de diarreia, não houve efeito de interação ou diferença para os fatores isolados. Houve uma tendência da granja com ambiente climatizado apresentar um melhor escore fecal em relação ao ambiente não climatizado (Tabela 4).

Tabela 4 - Escore e frequência de diarreia de leitões por leitegada de fêmeas suínas que receberam ou não 1,25-di-hidroxitamina D₃ em diferentes condições de ambiência

	Grupo		Salas		SE	p-Valor		
	Teste	Controle	1**	2**		P t*	P s*	T x S
(%)	Escore de diarreia							
Primeira semana	4,961	4,948	5,000	4,904	0,350	0,747	0,054	0,751
Desmame	4,154	4,040	4,300	3,904	1,245	0,612	0,161	0,367
	Frequência de diarreia							
Primeira semana	38,46	28,00	36,84	46,15	-	0,204	0,324	0,121
Desmame	26,62	46,51	22,00	33,00	-	0,047	0,196	0,373

Fonte: Próprio Autor

**Sala 1: condição climatizada / Sala 2: condição não climatizada

*t representa o tratamento / s representa a sala / T X S representa a interação entre os fatores

Escore de diarreia segundo Sobestiansky e Barcellos (2007)

Para a avaliação dos parâmetros sanguíneos das leitegadas, logo após o parto e no desmame. não houve interação entre os fatores, assim como não houve diferença para os parâmetros estudados em relação ao fator suplementação de 1,25-dihidroxitamina D₃. Houve diferença para o fator ambiência com o maior nível sérico de magnésio sendo verificado na sala com ambiente não climatizado. Também houve tendência de diferença para a fosfatase alcalina e o fator ambiência, com o ambiente climatizado apresentando maior fosfatase alcalina total em relação ao ambiente não climatizado (Tabela 5).

Tabela 5 - Análise sanguínea de leitegadas de fêmeas suínas alimentadas com e sem 1,25-dihidroxitamina D₃ em diferentes condições de ambiência e diferentes períodos avaliados

	Grupo		Salas		p-Valor			T x S
	Teste	Controle	1**	2**	EP	Pt*	Ps*	
Parto								
Ca (mg/L)	9,78	9,86	9,86	9,78	0,193	0,868	0,868	0,069
FA (U/L)	785	669	809	614	43,2	0,153	0,055	0,681
Fe (mg/L)	174	169	178	165	10,8	0,934	0,493	0,783
Mg (mg/L)	3,31	3,15	3,03	3,40	0,102	0,754	0,030	0,134
Calcitriol (mg/L)	47,35	46,08	47,38	46,06	2,78	0,958	0,705	0,575
Desmame								
Ca (mg/L)	9,1	9,44	9,34	9,2	0,213	0,377	0,650	0,987
FA (U/L)	122	69	100	93	16,2	0,340	0,294	0,888
Fe (mg/L)	183	171	169	186	9,05	0,528	0,338	0,831
Mg (mg/L)	3,58	3,38	3,49	3,47	0,13	0,578	0,822	0,564
Calcitriol (mg/L)	54,38	50,76	52,24	52,90	1,88	0,283	0,773	0,942

Fonte: Próprio Autor

**Sala 1: condição climatizada / Sala 2: condição não climatizada

*t representa o tratamento / s representa a sala / T X S representa a interação entre os fatores

Houve correlação positiva entre os níveis séricos de Fe e 1,25(OH)₂D₃ para fêmeas suínas e seus respectivos leitões. Já a correlação entre os níveis séricos de 1,25(OH)₂D e fosfatase alcalina foram negativas (Tabela 6).

Tabela 6 – Coeficiente de correlação entre parâmetros sanguíneos de leitegadas de fêmeas alimentadas com e sem 1,25-dihidroxitamina D₃ em diferentes condições ambientais e diferentes períodos

Parto				
	Ca	FA	Fe	Mg
FA	0,002	X		
Fe	-0,195	-0,407	X	
Mg	0,074	-0,287	0,028	X
1,25 Vit D₃	-0,244	-0,497 ¹	0,953 ¹	0,003
Desmame				
FA	0,122	X		
Fe	0,044	-0,258	X	
Mg	0,225	0,151	0,445	X
1,25 Vit D₃	-0,012	-0,378 ¹	0,800 ¹	0,179

Fonte: Próprio Autor

¹Correlação de Pearson significativa para $p \leq 0,05$.

Discussão

Neste experimento, o momento do parto e sua fisiologia foi influenciada prioritariamente pelo uso da 1,25-dihidroxitamina D₃ em sua forma glicosídeo, uma vez que foi eficiente na redução do tempo total de parto em mais de 25% do tempo gasto para o parto completo, assim como apresentou uma tendência de diferença de quase cinco minutos para o tempo de nascimento entre os leitões. Da mesma forma, o uso de ocitocina e a frequência de partos distócicos foram influenciadas positivamente pelo uso da vitamina D₃ glicosídeo. Estes resultados estão relacionados com a ação direta deste metabólito ativo sobre o metabolismo do cálcio, mineral que está associado intrinsecamente com a contração uterina e que demonstrou uma tendência de maior concentração durante o parto e um aumento de sua concentração durante o desmame (WRAY *et al.*, 2001; OTAIBI, 2014), e também a outros aspectos que afetam a contração uterina, como a ação da 1,25-dihidroxitamina D₃ sobre os receptores VDR e ativação de várias vias de interação do segundo mensageiro, resultando em aumento da captação de cálcio que também auxilia no mecanismo de contração uterina.

Como efeitos genômicos, a força muscular parece ser influenciada pelo genótipo do VDR na célula muscular. Da mesma forma, os receptores VDR também regulam a ação de hormônios relacionados com o metabolismo de glicose, com o crescimento e diferenciação celular e com a reprodução, como a ocitocina, também

com papel intrínseco no momento do parto e ejeção do colostro (BERNARDI, 2007; MUSZKAT *et al.*, 2010; ROSEN *et al.*, 2012).

A suplementação com 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo promove o aumento nos níveis de Ca em animais monogástricos (BACHMANN *et al.*, 2013; RENNIE; WHITEHEAD; THORP, 1993; RENNIE *et al.*, 1995) e que tem grande influência na fisiologia de contração da musculatura lisa uterina. A ação do Ca se dá através de um mecanismo de despolarização que ocorre anteriormente ao parto, e que determinam uma abertura dos canais de cálcio voltagem-dependentes (principalmente canais Ca²⁺ tipo L), e que são responsáveis pelo influxo de cálcio do meio externo para dentro da célula, promovendo a excitação e despolarização do músculo em um mecanismo conhecido como *Ca²⁺ induced Ca²⁺ released* (CICR).

Dessa forma, o CICR faz-se dependente dos níveis de cálcio circulante no organismo da fêmea durante o início do parto, determinando a contração uterina (SHMIGOL; EISNER; WRAY, 1998; WRAY, 1993). Neste trabalho, entretanto, a suplementação da 1,25-dihidroxitamina D₃ natural para as fêmeas antes do parto não alterou a concentração sérica de Ca de sua progênie.

No mesmo sentido, como as contrações uterinas são mais frequentes quando a concentração sérica de ocitocina está no seu máximo (BERNARDI, 2007), este parece ter sido um estímulo adicional para um menor tempo de parto apresentado neste estudo. Esta mudança no tempo total de nascimento está diretamente relacionada com o aparecimento de problemas durante o parto das fêmeas, o que constitui um aumento na incidência de distocias e, conseqüentemente, uma necessidade de intervenções humanas sobre o parto. Estima-se que a duração média do parto seja de 3 a 4 horas para um número médio acima de 12 leitões nascidos, com intervalo de 15 a 20 min entre a expulsão de cada leitão, sendo considerado patológico quando este tempo é superado, o que demonstra que, de fato, as fêmeas suplementadas com a 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo se aproximaram destes valores médios de tempo de parto total e individual, melhorando, com isso, os fatores relacionados ao parto (BIANCHI *et al.*, 2010; CUTLER *et al.*, 1999; SOBESTIANSKY; BARCELLOS, 2007).

Em relação a interação observada entre o uso de ocitocina para os diferentes fatores estudados, a expectativa era que a condição de ambiente não climatizado pudesse se constituir em um agente estressor para a fêmea durante o parto e, com isso, interferir negativamente na dinâmica do mesmo, pois, agentes estressantes

tendem a induzir a maior duração do parto, por liberação de adrenalina, interferindo na liberação de ocitocina, fazendo também com que diminuam as contrações uterinas (SOBESTIANSKY; BARCELLOS, 2007). Entretanto, neste experimento, verificou-se que o uso da vitamina D₃ glicosídeo foi eficiente na redução do uso deste produto apenas quando relacionada com um ambiente climatizado, contrapondo a ideia mencionada acima sobre o aumento do estresse calórico e problemas associados ao parto.

Em relação à ingestão de colostro pelos leitões, que indiretamente fornece um parâmetro de maior disponibilidade do mesmo, a suplementação da 1,25-dihidroxitamina D₃ influenciou positivamente em 13,69% a mais de ingestão quando comparada com o controle e, conseqüentemente, promoveu um ganho de peso de 32g a mais para o leitão lactente da fêmea tratada. Da mesma forma, a produção total de colostro pela fêmea suína foi positivamente influenciada pelo uso da vitamina. O valor de 124g de GPD de 24h dos leitões provenientes de fêmeas suplementadas com a vitamina, estão de acordo com os valores de referência indicados por Devillers *et al.* (2004), que mostraram que um ganho de peso do leitão nas primeiras 24 horas de vida aumenta com a ingestão de colostro, sendo que o ganho de peso de 50g é alcançado, em média, pela ingestão de 250 g de colostro. Da mesma forma, os valores de produção de colostro estão dentro dos limites de referência da literatura (DEVILLERS *et al.*, 2007; FOISNET *et al.*, 2011; QUESNEL, 2011).

Este resultado pode ser explicado fisiologicamente pela influência que a vitamina 1,25(OH)₂D₃ tem sobre a maior disponibilidade de Ca e de ocitocina, como foi abordado (ANDERSON, 1993; PIZAURO JUNIOR, 2008). O metabolismo eficaz deste mineral e de seu agonista acentuam uma contração mais potente do miométrio (WRAY, 1993), tornando os partos mais curtos e eficientes, diminuindo assim a probabilidade de hipóxia no leitão, o que poderia torná-lo mais letárgico e inviável (LOREK *et al.*, 1994; ROOTWELT *et al.*, 2012; SRIKUEA *et al.*, 2012). Da mesma forma, a redução no tempo de parto em mais de uma hora e 30 minutos neste estudo provavelmente afetou positivamente a ingestão voluntária de colostro dos leitões provenientes de fêmeas suplementadas com a 1,25-dihidroxitamina D₃, uma vez que o tempo de nascimento entre leitões, especialmente entre o terceiro e quinto leitão nascido, influencia diretamente a ingestão voluntária de colostro pelo animal, além do mais um menor gasto de energia da fêmea para o parto pode

favorecer para uma maior produção de colostro (QUESNEL; FARMER; DEVILLERS, 2012).

Ainda sobre a influência da vitamina D₃ no colostro, Bernardi (2007) explica que a ejeção de secreção láctea é uma resposta intimamente relacionada com uma resposta induzida pela ocitocina. Em um experimento realizado em camundongos, Prufer e Jirikowski, (1997) observaram a existência de neurônios receptivos ao hormônio esteroide 1,25-dihidroxitamina D₃ nos núcleos hipotalâmicos e que uma fração desses neurônios imunorreativos ao receptor 1,25-dihidroxitamina D₃ (VDR) no hipotálamo é imunorreativa à ocitocina (OXT), sugerindo uma ação genômica direta desse esteroide na expressão da OXT, demonstrando um possível efeito com a suplementação de vitamina 1,25(OH)₂D₃ durante o período reprodutor da fêmea suína. Neste experimento, o uso de ocitocina, como já mencionado, foi influenciado pela suplementação da vitamina natural, independente da ambiência em que esta fêmea estava alojada.

Para o fator suplementação, de maneira geral, observou-se um melhor desenvolvimento dos animais sob efeito da vitamina 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo em comparação com o grupo não suplementado, independente do ambiente em que estes animais se encontravam. Embora a literatura ressalte que temperaturas ambientais elevadas podem influenciar negativamente o desempenho de porcas e leitegadas pela interferência sobre a homeostase dos animais (MARTINS; COSTA, 2008), esta diferença não foi observada no presente trabalho para o desenvolvimento dos leitões de fêmeas sob condições ambientais de estresse calórico, que são caracterizadas por temperaturas superiores a 22 °C (BLACK *et al.*, 1993; KEMP; VERSTEGEN, 1987; SAMPAIO *et al.*, 2004).

O maior ganho de peso individual durante os dez primeiros dias de vida dos leitões de fêmeas sob suplementação de 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo está ligado à maior ingestão de colostro desses animais, pois, segundo Devillers, Le Dividich e Prunier (2011), a ingestão de colostro pode determinar efeitos prolongados no crescimento dos leitões não só até o desmame, mas também após este período. Isto ocorre porque a extensão da imunidade passiva do leitão via colostro afeta o *status* imunitário dos animais no desmame e, de maneira inversa, a ingestão insuficiente deste colostro pode torná-lo mais susceptível a doenças até mesmo após o desmame (VARLEY; MAITLAND; TOWLE, 1986).

Além disso, uma ingestão de colostro acima de 250g está diretamente relacionada com um melhor crescimento pré e pós-desmame (LE DIVIDICH; ROOKE; HERPIN, 2005). Nesse sentido, embora o escore de diarreia não tenha demonstrado diferença para a suplementação da 1,25-dihidroxitamina D₃, a frequência de diarreia durante o período pré-desmame foi 19,89% menor nas leitegadas de fêmeas tratadas, o que pode indicar a influência dessa ingestão de 50g a mais de colostro e, conseqüentemente, os benefícios sobre a condição de saúde dos animais.

Apesar da hipótese de influência do estresse calórico sobre o desempenho das matrizes suínas e de suas leitegadas em relação ao metabolismo de cálcio, fósforo e a ação da vitamina D₃, neste trabalho, não foram observadas evidências de que esta condição térmica inadequada possa ter interferido no metabolismo da vitamina D₃ durante a lactação, evidenciando a necessidade de suplementação adicional via molécula ativa 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo. Da mesma forma, a resposta sérica do cálcio para os dois diferentes ambientes estudados não demonstrou alterações nos níveis desse mineral.

Todavia, estes resultados, quando comparados com as aves, podem evidenciar as diferenças metabólicas entre essas duas espécies na manutenção da homeostase. Entretanto, mais estudos são necessários para uma melhor avaliação (FAISAL *et al.*, 2008; RAMA RAO; NAGALAKSHMI; REDDY, 2002).

Para a análise sérica dos leitões, houve um aumento dos níveis do mineral Mg (3,31mg/L) em favor da condição de ambiente não climatizado durante o parto. O magnésio é fundamental na ativação e funcionalidade da vitamina D₃, implicando em um uso maior desse mineral associado à hidroxilação dos metabólitos precursores do calcitriol (UWITONZE; RAZZAQUE, 2018). Neste trabalho, portanto, a expectativa sobre os níveis de magnésio relacionados aos fatores estudados era de que a suplementação de 1,25-dihidroxitamina D₃, por ser a forma ativa da molécula de vitamina D₃, mantivesse seus níveis séricos superiores ao grupo controle, o qual, durante o parto, deveria fazer um uso mais acentuado desse mineral para a ativação do calcitriol, podendo ser evidenciado inclusive na progênie.

Embora seja muito difícil estabelecer uma relação direta entre os níveis aumentados de magnésio e a deficiência de calcitriol no organismo, a partir dos resultados apresentados pelo fator climatização neste trabalho, não está descartada a hipótese já levantada para outros monogástricos de que um estresse associado ao

calor pode levar a uma inativação da $25(\text{OH})\text{D}_3$ em $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, diminuindo a fração ativa da vitamina D_3 , aumentando, por consequência, o nível sérico de magnésio quando comparado com um ambiente de termoneutralidade que, teoricamente, está propiciando ao animal condições suficientes para a ativação adequada do calcitriol via calcidiol (FAISAL *et al.*, 2008; RAMA RAO; NAGALAKSHMI; REDDY, 2002).

Aliado ao resultado observado para o mineral magnésio, observou-se também uma tendência para o aumento dos níveis de fosfatase alcalina em leitões alojados em granjas climatizadas. Esse resultado, embora seja difícil de ser explicado, uma vez que a fosfatase alcalina total pode estar associada não só ao metabolismo ósseo, mas também ao metabolismo hepático e intestinal, evidencia que os leitões sob efeito do estresse calórico apresentaram valores absolutos inferiores aos leitões provenientes de mães que foram alojadas em ambiente termoneutro durante a lactação. Uma explicação, hipotetizando este resultado com sua associação referente ao metabolismo ósseo, pode estar em acordo com os resultados de magnésio, uma vez que valores mais baixos de fosfatase alcalina também podem indicar uma redução da atividade do calcitriol no organismo.

O contraponto para estas considerações é que os resultados de avaliação sérica da suplementação de $1,25$ -dihidroxitaman D_3 não apresentaram diferenças em quaisquer análises realizadas frente ao controle, indicando que, possivelmente, não houve uma interação entre o uso dessa molécula e o metabolismo de minerais, sobretudo do cálcio, para as respectivas progênes avaliadas. Entretanto, cabe ressaltar que a correlação entre as diferentes análises realizadas entre si apresentou significância entre os níveis séricos de calcitriol e os níveis de Fe, indicando resultados já observados anteriormente na literatura, de que há uma relação direta entre a ação da vitamina D_3 ativa no metabolismo de absorção mineral e um aumento na absorção de ferro (BACCHETTA *et al.*, 2014), além de uma correlação negativa entre os níveis de calcitriol e fosfatase alcalina, contrariando a correlação esperada entre essa enzima e a vitamina D_3 ativa e levantando a hipótese de que a fosfatase alcalina total possa estar sendo influenciada por outros órgãos que não os ossos (NELSON; COX, 2014).

Conclusões

O uso da vitamina 1,25 dihidroxivitamina D₃ glicosídeo para fêmeas suínas durante o final de gestação e lactação, independente do ambiente em que forem alojadas, influencia positivamente o desempenho reprodutivo desses animais e de sua progênie.

Referências

- ALVES, O. D. S.; CALIXTO, L. F. L.; ARAUJO, A. H. B.; TORRES-CORDIDO, K. A. A.; REIS, T. L.; CALDERANO, A. A. Decreased levels of vitamin D₃ and supplementation with 1,25-dihydroxyvitamin D₃-glycoside on performance, carcass yield and bone quality in broilers. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 48, n. 8, p. 1-8, 2018.
- ANDERSON, L. L. Pigs. *In*: HAFEZ, E. S. E. (ed.). **Reproduction in farm animals**. 6th. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. p. 343-360.
- BACCHETTA, J.; ZARITSKY, J. J.; SEA, J. L.; CHUN, R. F.; LISSE, T. S.; ZAVALA, K.; NAYAK, A.; WESSELING-PERRY, K.; WESTERMAN, M.; HOLLIS, B. W.; SALUSKY, I. B.; HEWISON, M. Suppression of iron-regulatory hepcidin by Vitamin D. **Journal of the American Society of Nephrology**, Washington, v. 25, n. 3, p. 564–572, 2013.
- BACHMANN, H.; AUTZEN, S.; FREY, U.; WEHR, U.; RAMBECK, W.; MCCORMACK, H.; WHITEHEAD, C. C. The efficacy of a standardised product from dried leaves of *Solanum glaucophyllum* as source of 1,25-dihydroxycholecalciferol for poultry. **British Poultryscience**, Edinburgh, v. 54, n. 5, p. 642-652, 2013.
- BERNARDI, M. L. Fisiologia do parto em suínos. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto alegre, v. 35, p. S139-S147, 2007.
- BIANCHI, I.; LUCIA, T. J.; DESCHAMPS, J. C.; SCHNEIDER, A.; RABASSA, V. R.; CORRÊA, M. N. Indicadores de desempenho relacionado ao parto de fêmeas suínas de primeiro e segundo partos. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, v. 39, n. 6, p. 1359-1362, jun. 2010.
- BLACK, J. L.; MULLAN, B. P.; LORSCHY, M. L.; GILES, L. R. Lactation in the sow during heat stress. **Livestock Production Science**, Amsterdam, v. 35, p. 153-170, 1993.
- COMBS JUNIOR, G. F.; MCCLUNG, J. P. Vitamin D. *In*: COMBS JUNIOR, G. F.; MCCLUNG, J. P. **The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health**. 5th. ed. California: Elsevier Academic Press, 2017. cap.7, p.160-206.

- CUTLER, R. S.; FAHY, V. A.; SPICER, E. M.; CRONIN, G. M. Prewearing Mortality. *In*: STRAW, B. E.; D'ALLAIRE, S.; MENGELING, W. L.; TAYLOR, D. J. (ed.). **Diseases of swine**. 8th.ed. Ames: Iowa State University Press, 1999. p. 985-1001.
- DEVILLERS, N.; LE DIVIDICH, J.; PRUNIER, A. Influence of colostrum intake on piglet survival and immunity. **Animal**, Champaign, v. 5, n.10, p. 1605–1612, 2011.
- DEVILLERS, N.; FARMER, C.; LE DIVIDICH, J.; PRUNIER, A. Variability of colostrum yield and colostrum intake in swine. **Animal**, Champaign, v. 1, p. 1033-1041, 2007.
- DEVILLERS, N.; VAN MILGEN, J.; PRUNIER, A.; LE DIVIDICH, J. Estimation of colostrum intake in the neonatal pig. **Animal Science**, Penicuik, v. 78, p. 305-313, 2004.
- FAISAL, B. A.; ABDEL-FATTAH, S. A.; EL-HOMMOSANY, Y. M.; ABDEL-GAWAD, N. M.; ALI, M. F. M. Immunocompetence, hepatic heat shock protein 70 and physiological responses to feed restriction and heat stress in two body weight lines of japanese quail. **International Journal of Poultry Science**, Faisalabad, v. 7, n. 2, p. 174-183, 2008.
- FOISNET, A.; FARMER, C.; DAVID, C.; QUESNEL, H. Farrowing induction induces transient alterations in prolactin concentrations and colostrum composition in primiparous sows. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 89, n. 10, p. 3048–3059, 2011.
- FONSECA, L. S. **Arginina na nutrição de matrizes suínas gestantes e seus efeitos sobre a progênie**. 2015. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2016.
- GARBOSSA, C. A. P.; CARVALHO JUNIOR, F. M.; SILVEIRA, H.; FARIA, P. B.; SCHINCKEL, A. P.; ABREU, M. L.; CANTARELLI, V. S. Effects of ractopamine and arginine dietary supplementation for sows on growth performance and carcass quality of their progenies. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 93, n. 6, p. 2872-84, 2015.
- HALLORAN, B. P.; DELUCA, H. F. Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in female in the rat. **Journal of Nutrition**, Rockville, v. 110, p. 1573–1580, 1980.
- JAPELT, R. B.; JAKOBSEN, J. Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. **Frontiers in Plant Science**, Lausanne, v. 4, p. 136, 2013.
- KEMP, B.; VERSTEGEN, M. W. A. The influence of climatic environment on sows. *In*: VERSTEGEN, M. W.; HENKEN, A. M. (ed.). **Energy metabolism in farm animals**: effects of housing, stress and disease. Dordrecht: Springer, 1987. p. 115-132.
- LA, Y.; TANG, J.; HE, X.; DI, R.; WANG, X.; LIU, Q.; ZHANG, L.; ZHANG, X.; ZHANG, J.; HU, W.; CHU, M. Identification and characterization of mRNAs and lncRNAs in the uterus of polytocous and monotocous Small Tail Han sheep (*Ovis aries*). **Peer J.**, Corte Madera, v. 7, p. e6938, 2019.

- LE DIVIDICH, J.; ROOKE, J. A.; HERPIN, P. Review: nutritional and immunological importance of colostrum for the newborn pig. **Journal of Agricultural Science**, Toronto, v. 143, p. 469-485, 2005.
- LOREK, A.; TAKEI, Y.; CADY, E. B.; WYATT, J. S.; PENRICE, J.; EDWARDS, A. D.; PEEBLES, D.; MYLEZINSKA, M.; OWEN-REECE, H.; KIRKBRIDE, V.; COOPER, C. E.; ALDRIDGE, R. F.; ROTH, S. C.; BROWN, G.; DELPY, D. T.; REYNOLDS, E. O. R. Delayed ("secondary") cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: Continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. **Pediatric Research**, New York, v. 36, p. 699–706, 1994.
- MARTINS, T. D. D.; COSTA, A. N. Desempenho e comportamento de fêmeas suínas lactantes criadas em climas tropicais. **Archives de Zootechnia**, Córdoba, v. 57, p. 77-88, 2008.
- MATHIS, G.; BOLAND, R.; BACHMANN, H.; TOGGENBURGER, A.; RAMBECK, W. Safety profile of 1,25-dihydroxyvitamin D3 of herbal origin in broiler chicken. **Schweiz Arch Tierheilkd**, Zürich, v. 158, p. 819-826, 2016.
- MUSZKAT, P.; CAMARGO, M. B.; GRIZ, L. H.; CASTRO, L. M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 54, p. 110–117, 2010.
- NELSON, D. L.; COX, M. M. Lipídios. In: NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. cap. 10, p. 357-384.
- OTAIBI, M. The physiological mechanism of uterine contraction with emphasis on calcium ion. **Calcium Signaling**, Santa Clara, v. 1, n. 2, p. 70-75, 2014.
- PIZAURO JUNIOR, J. M. Hormônios e regulação do tecido ósseo. In: MACARI, M.; FURLAN, R. L.; GONZALES, E. **Fisiologia aviária aplicada a frangos de corte**. 2. ed. Jaboticabal: FUNEP: UNESP, 2008. p. 267-278.
- QUESNEL, H. Colostrum production by sows: variability of colostrum yield and immunoglobulin G concentrations. **Animal**, Champaign, v. 5, p. 1546–1553, 2011.
- PRUFER, K.; JIRIKOWSKI, G. F. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptor is partly colocalized with oxytocin immunoreactivity in neurons of the male rat hypothalamus. **Cellular and molecular biology**, Hyderabad, v. 43, p. 543–548, 1997.
- QUESNEL, H.; FARMER, C.; DEVILLERS, N. Colostrum intake: influence on piglet performance and factors of variation. **Livestock Science**, Suwon, v. 146, p. 105–114, 2012.
- RAMA RAO, S. V; NAGALAKSHMI, D.; REDDY, V. R. Feeding to minimize heat stress. **Poultry International**, Mount Morris, v. 41, n. 7, p. 30-33, 2002. Disponível em: http://www.poultvet.com/poultry/articles/feedingin_summer_.php. Acesso em: 19 dez. 2019.

RENNIE, J. S.; WHITEHEAD, C. C.; THORP, B. H. The effect of dietary 1,25-dihydroxycholecalciferol in preventing tibial dyschondroplasia in broilers fed on diets imbalanced in calcium and phosphorus. **British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 69, p. 809–816, 1993.

RENNIE, J. S.; MCCORMACK, H. A.; FARQUHARSON, C.; BERRY, J. L.; MAWER, E. B.; WHITEHEAD, C. C. Interaction between dietary 1,25-dihydroxycholecalciferol and calcium and effects of management on the occurrence of tibial dyschondroplasia, leg abnormalities and performance in broiler chickens. **British Poultry Science**, Edinburgh, v. 36, p. 465–477, 1995.

ROOTWELT, V.; REKSEN, O.; FARSTAD, W.; FRAMSTAD, T. Blood variables and body weight gain on the first day of life in crossbred pigs and importance for survival. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 90, p. 1134–1141, 2012.

ROSEN, C. J.; ADAMS, J. S.; BIKLE, D. D.; BLACK, D. M.; DEMAY, M. B.; MANSON, J. E.; MURAD, M. H.; CHRISTOPHER, S. K. The nonskeletal effects of vitamin D: an endocrine society scientific statement. **Endocrine Reviews**, New York, v. 33, p. 456–492, 2012.

ROSTAGNO, H. S.; ALBINO, L. F. T.; DONZELE, J. L.; GOMES, P. C.; OLIVEIRA, R. F. M.; LOPES, D. C.; FERREIRA, A. S.; BARRETO, S. L. T. **Tabelas brasileiras para aves e suínos**: composição de alimentos e exigências nutricionais. 4. ed. Viçosa: UFV, 2017.

SAMPAIO, C. A. P.; CRISTIANI, J.; DUBIELA, J. A.; BOFF, C. E.; OLIVEIRA, M. A. Avaliação do ambiente térmico em instalações para crescimento e terminação de suínos utilizando os índices de conforto térmico nas condições tropicais. **Ciência rural**, Santa Maria, v. 34, p. 784-790, 2004.

SANTOS, J. R. S.; SOUZA, B. B.; SOUZA, W. H.; CEZAR, M. F.; TAVARES, G. P. Respostas fisiológicas e gradientes térmicos de ovinos das raças Santa Inês, Morada Nova e seus cruzamentos com a raça Dorper às condições do semi-árido nordestino. **Ciência e Agrotecnologia**, Lavras, v. 30, n. 5, p. 995-1001, 2006.

SCHLEGEL, P.; GUGGISBERG, D.; GUTZWILLER, A. Tolerance to 1,25 dihydroxyvitamin D3 glycosides from *Solanum glaucophyllum* by the growing pig. **Research in Veterinary Science**, London, v. 112, p. 119–124, 2017.

SHMIGOL, A., EISNER, D. A.; WRAY, S. Properties of voltage-activated [Ca²⁺] transients in single smooth muscle cells isolated from prngnant rat uterus. **Journal of Physiology**, London, v. 51, p. 803–811, 1998.

SOUZA, C. S.; VIEITES, F. M.; VASCONCELLOS, C. H. F.; CALDERANO, A. A.; NUNES, R. V.; FERREIRA, C. M.; PEREIRA, T. V. S.; MORAES, G. H. K. Suplemento de 1,25 dihidroxicolecalciferol e redução de cálcio e fósforo disponível para frangos de corte. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 65, p. 519-525, 2013.

SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D. E. S. N. Monitoramentos clínicos. *In*: SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D. E. S. N. **Doenças dos suínos**. Goiânia: Cânone, 2007. p. 723-726.

SRIKUEA, R.; ZHANG, X.; PARK-SARGE, O. K.; ESSE, K. A. VDR and CYP27B1 are expressed in C2C12 cells and regenerating skeletal muscle: Potential role in suppression of myoblast proliferation. **American Journal of Physiology-cell Physiology**, Bethesda, v. 303, p. C396–C405, 2012.

TOLON, Y. B.; NÃÃS, I. A. Avaliação de tipos de ventilação em maternidade de suínos. **Engenharia Agrícola**, Jaboticabal, v. 25, n. 3, p. 565-574, 2005.

TRAUTENMÜLLER, H.; COSTA, A. B. S.; LEAL, I. F.; GENOVA, J. L.; AZEVEDO, L. B.; VIANA, S. C. M.; HORST, A. C.; MITTANCK, R. S.; CARVALHO, P. L. O. Parâmetros sanguíneos de suínos alimentados com rações contendo colecalciferol e 1,25-dihidroxicolecalciferol na fase de creche. *In*: FÓRUM INTERNACIONAL DE SUINOCULTURA, 9., 2018, Foz do Iguaçu. **Anais [...]**. Foz do Iguaçu: [s. n.], 2018. p. 81-82.

UWITONZE, A. M.; RAZZAQUE, M. S. Role of magnesium in vitamin D activation and function. **Journal of the American Osteopathic Association**, Chicago, v. 118, n. 3, p. 181–189, 2018.

VARLEY, M. A.; MAITLAND, A.; TOWLE, A. Artificial rearing of piglets the administration of 2 sources of immunoglobulins after birth. **Animal Production**, [s. l.], v. 43, p. 121–126, 1986.

WRAY, S. Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation. **American Journal of Physiology cell Physiology**, Bethesda, v. 264, n. 1, p. C1–C18, 1993.

WRAY, S.; KUPITTAYANANT, S.; SHMIGOL, A.; SMITH, R.D.; BURDYGA, T. The physiological basis of uterine contractility: a short review. **Experimental Physiology**, Cambridge, v. 86, n. 2, p. 239–246, 2001.

5.2 ARTIGO 2

Suplementação de 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo para fêmeas suínas em dois ciclos reprodutivos subsequentes e sua influência sobre a performance reprodutiva e níveis séricos de minerais

Resumo: A vitamina D₃ em sua forma ativa, o calcitriol atua diretamente na homeostase do cálcio e de hormônios associados com a reprodução que podem influenciar os mecanismos fisiológicos responsáveis pelo parto, melhorando a condição da fêmea para um ciclo reprodutivo subsequente. Objetivou-se com este trabalho avaliar o efeito do uso em dois ciclos reprodutivos subsequentes de 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo, produzido a partir da planta *Solanum glaucophyllum*, sobre o desempenho reprodutivo e níveis séricos de minerais de fêmeas suínas. No primeiro ciclo reprodutivo foram selecionadas 104 fêmeas (1° a 7° partos-Genética DB90), divididas em dois tratamentos inteiramente casualizados, Teste e Controle. Os mesmos grupos de fêmeas foram acompanhados no parto subsequente para avaliação dos índices produtivos e reprodutivos, totalizando 80 fêmeas no plantel, sendo 39 do grupo teste e 41 do grupo controle. Para ambos os ciclos, a partir do terço final de gestação, as fêmeas do grupo teste receberam 3,5 µg/porca/dia de 1,25-dihidroxitamina D₃ adicionados *on top* sobre a ração e durante toda a fase de lactação, 7 µg /porca/dia de 1,25-dihidroxitamina D₃ também *on top* sobre a ração. Um subgrupo composto por 12 fêmeas de cada tratamento também foi avaliado quanto aos níveis séricos de minerais (cálcio, fósforo, ferro, fosfatase alcalina total e magnésio) no momento da segunda parição sob efeito da vitamina e ao desmame aos 21 dias de idade. Os leitões também foram submetidos ao hemograma e leucograma antes da ingestão de colostro e 24 horas após o nascimento, e avaliação do desempenho até o desmame. As matrizes que receberam a vitamina 1,25-dihidroxitamina D₃ durante o primeiro ciclo reprodutivo tiveram uma hora e trinta minutos a menos do tempo de parto e menor uso de ocitocina exógena. Durante o segundo parto consecutivo de utilização dessa vitamina, as fêmeas apresentaram um leitão a mais de nascidos vivos e uma redução de 28,52% no número de natimortos. Para o perfil bioquímico, observou-se uma tendência de aumento do nível sérico de cálcio logo após o parto e, durante o desmame, aumento dos níveis séricos de cálcio. O uso de 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo após o uso em dois partos subsequentes melhorou a performance reprodutiva da fêmea após a segunda parição.

Palavras-Chave: cálcio, hiperprolificidade, parto, suinocultura

1,25-dihydroxyvitamin D₃ glycoside supplementation for female pigs in two subsequent reproductive cycles and their influence on reproductive performance and serum mineral levels

Abstract: Vitamin D₃ in its active form, calcitriol acts directly on the homeostasis of calcium and hormones associated with reproduction that can influence the physiological mechanisms responsible for farrowing, improving the condition of the female for a subsequent reproductive cycle. The objective of this work was to evaluate the effect of the use in two subsequent reproductive cycles of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ glycoside, produced from the plant *Solanum glaucophyllum*, on the reproductive performance and serum levels of minerals of swine females. In the first reproductive cycle, 104 females were selected (1st to 7th births - Genetics DB90), divided into two completely randomized treatments, Test and Control. The same groups of females were followed up at the subsequent farrowing to evaluate the productive and reproductive indices, totaling 80 females in the herd, 39 from the test group and 41 from the control group. For both cycles, from the final third of gestation, the females in the test group received 3,5µg/sow/day of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ added on top over the feed and throughout the lactation phase, 7µg /sow/day of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ also on top on the feed. A subgroup composed of 12 swine from each treatment was also evaluated for serum levels of minerals (calcium, phosphorus, iron, total alkaline phosphatase and magnesium) at the time of the second farrowing under the effect of vitamin and at weaning at 21 days of age. Piglets were also subjected to a complete blood count and white blood count before ingesting colostrum and 24 hours after birth, and performance evaluation until weaning. The swine that received vitamin 1,25-dihydroxyvitamin D₃ during the first reproductive cycle had one hour and thirty minutes less than the farrowing times and less use of exogenous oxytocin. During the second consecutive farrowing of the use of this vitamin, the females presented one more piglet of live births and a reduction of 28,52% in the number of stillbirths. For the biochemical profile, there was a tendency to increase the serum calcium level shortly after farrowing and, during weaning, an increase in serum calcium levels. The use of natural 1,25-dihydroxyvitamin D₃ after use in two subsequent deliveries improved the reproductive performance of the female after the second farrowing.

Keywords: calcium. farrowing. hyperprolificity. swine.

Introdução

A suinocultura intensiva destaca-se pelo seu elevado crescimento, eficácia e competitividade, e este sucesso está relacionado diretamente com o desempenho produtivo e reprodutivo das matrizes. Cada vez mais na produção de suínos as matrizes passam por incrementos na sua capacidade de produzir leitões, acompanhado de uma renovação genética acelerada e, conseqüentemente, a nutrição e o manejo devem ser aprimorados para acompanhar esta evolução (BORTOLOZZO; WENTZ, 2004).

Quando se trata de nutrição e desempenho reprodutivo precisa levar em conta a influência de uma boa condição corporal da matriz associada ao equilíbrio hormonal ao final da maternidade, que permitem uma longevidade maior das matrizes suínas e contribui para o cio subsequente, a concepção e desenvolvimento de uma nova gestação, além de ter influência preponderante sobre o desempenho reprodutivo no parto subsequente (KRAELING; WEBEL, 2015).

Neste sentido, o conhecimento de estratégias nutricionais que permitam a melhoria do desempenho reprodutivo se faz necessário. Tendo em vista que as vitaminas atuam como cofatores enzimáticos em muitas reações do metabolismo animal, isso as tornam substâncias bastante promissoras para a viabilidade da produção suinícola, ainda mais sabendo que as consequências de sua deficiência estão geralmente associadas à redução do ganho de peso, problemas reprodutivos e ósseos (HORWAT *et al.*, 2019).

Ao citar a categoria das vitaminas, a vitamina D tem se tornado uma das protagonistas quando se refere aos inúmeros benefícios metabólicos que à envolvem, fazendo parte de um grupo de compostos lipossolúveis que está relacionado principalmente com a melhoria na absorção e metabolismo de cálcio e fósforo, além de atuar em receptores de regulação hormonal. Os requisitos de vitamina D₃ podem ser atendidos por sua produção no corpo e/ou através da dieta fornecida. Na suinocultura tecnificada, onde os animais geralmente são criados em ambientes fechados, estes dependem do fornecido do nutriente exclusivamente pela dieta que é absorvido no trato gastrointestinal (THAYER, 2018).

Tanto a vitamina D presente na ração quanto a produzida pelos suínos, estão na forma inativa e sua forma ativa no organismo é a 1,25-dihidroxitamina D₃, responsável pela ativação de receptores de vitamina D (VDR) associados com diversas funções vitais do organismo (CASTRO, 2011).

A planta *Solanum Glaucophyllum* é rica em um metabólito natural da vitamina D₃, a 1,25(OH)₂D₃ glicosídeo, sendo hidrossolúvel e estável no ambiente, sendo a principal vitamina componente D-ativo e que possui rota metabólica semelhante à 1,25(OH)₂D₃ encontrada nos animais, sendo que seu uso terapêutico na medicina humana e veterinária tem sido sugerido (BACHMANN *et al.*, 2013).

Objetivou-se com este trabalho avaliar a influência e o efeito do uso de 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo em fêmeas suínas, em dois ciclos reprodutivos

subsequentes, sobre os níveis séricos sanguíneos de minerais e seu desempenho reprodutivo.

Material e Métodos

O presente experimento foi submetido à avaliação do Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina, sendo aprovado para seu desenvolvimento (CEUA nº 12647.2019.48).

Fonte da 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo.

A fonte de 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo usada nesse estudo foi o produto comercial Panbonis[®] que é a base da planta *Solanum Glaucophyllum*.

As rações foram formuladas para atender as exigências nutricionais (Tabela 2) de acordo com Rostagno *et al.* (2017).

Experimento

O experimento foi conduzido em uma granja comercial no município de Patrocínio no do estado de Minas Gerais. A granja possui o ciclo completo de produção com um plantel de 2000 matrizes da genética DB90.

Durante o primeiro ciclo reprodutivo foram utilizadas 104 porcas da genética DanBred (DB90), entre um a sete ciclos de parição. Foi utilizado o modelo experimental inteiramente casualizado com dois tratamentos, suplementação de 1,25-dihidroxitamina glicosídeo e um grupo testemunha. Os animais do grupo Teste (n=52) receberam a partir de 80 dias de gestação o preparo da mistura de ração com a dosagem de 3,5 µg/porca gestante/dia de 1,25-dihidroxitamina D₃ *on top* (em dose única), juntamente com a ração fornecida diariamente de acordo com o manejo da granja. A suplementação iniciou no terço final de gestação e se estendeu até o dia do parto (aproximadamente do 80 aos 115 dias de gestação). O grupo Controle (n=52) recebeu apenas a ração normal sem a adição da vitamina. Na fase de lactação as fêmeas do grupo Teste receberam 7 µg/porca lactante/dia de 1,25-dihidroxitamina D₃ fornecida diariamente *on top* somente no primeiro trato do dia durante todo o período que permaneceram em lactação (aproximadamente 21 dias).

As rações foram formuladas para atender as exigências nutricionais (Tabela 2) de acordo com Rostagno *et al.* (2017).

Para o estudo do segundo ciclo, foram selecionadas todas as fêmeas que tiveram seu ciclo reprodutivo normal após o intervalo entre partos de acordo com o esperado da granja, sendo excluídas as que foram utilizadas como mães substitutas, reposição e retorno do estro. O total de animais que permaneceram no segundo ciclo foram 80, sendo 39 do grupo teste e 41 do grupo controle.

No período de gestação, as porcas foram alojadas individualmente em gaiolas e alimentadas uma vez ao dia de acordo com o manejo nutricional normal da granja (aproximadamente 2,1kg/fêmea), tendo água fornecida *ad libitum* através de uma chupeta individual, conforme manejo da própria granja. Nas salas de maternidade as porcas foram alojadas individualmente em gaiolas de parição e foram alimentadas manualmente quatro vezes ao dia (*ad libitum*), com o fornecimento de água *ad libitum* através de uma chupeta individual, seguindo o protocolo de arraaçamento já estabelecido pela granja.

O desempenho reprodutivo foi avaliado em cada um dos dois ciclos, a partir do momento do parto até o desmame. No parto foi marcado o tempo de início e fim, tipo de parto (distocia, induzido ou normal), intervalo entre os nascidos, o número total de nascidos vivos, natimortos, mumificados, o número de leitões abaixo de 900g, leitões vivos após 24 hs e aos 7 dias pós-parto. Através do peso dos leitões ao nascimento e 24 hs depois estimou-se a produção de colostro da fêmea (LE DIVIDICH; ROOKE; HERPIN, 2005).

Nenhuma alteração foi proposta no programa nutricional já estabelecido pela granja, na qual seguiu todas as exigências nutricionais das fêmeas e a composição dos ingredientes baseados nas recomendações de Rostagno *et al.* (2017), conforme expostas na Tabela 1.

Tabela 1 - Composição centesimal e nutricional das rações usadas nas fases de gestação e lactação durante o período experimental

Ingredientes (%)	Gestação	Lactação
Milho	62,05	52,02
Farelo de Soja	13,52	27,68
Casca de Soja	19,01	
Farinha de Carne	3,67	5,00
Farelo de Bolacha		5,00
Concentrado Energético		7,50
L-Lisina HCL 99 (78,4%)		0,40
DL-Metionina 99%		0,19
L-Triptofano 99%		0,05
L-Treonina 98%		0,19
Calcário Calcítico	0,32	
Sal	0,40	0,40
Premix ¹	0,10	0,10
Nutrientes por kg de ração (%)		
Matéria Seca	88,79	89,10
Matéria mineral	5,52	6,03
Proteína Bruta	14,69	21,01
Ex. Etéreo	3,66	5,70
Fibra Bruta	9,18	3,25
Lisina Total	0,74	1,36
Lisina Digestível	0,57	1,20
Treonina Digestível	0,74	0,67
Metionina Digestível	0,33	0,37
Zinco Total (mg/kg)	165,87	164,32
Cobre Total (mg/kg)	85,94	86,88
Calcio	1,0	1,01
Fósforo Total	0,45	0,62
Fósforo disponível	0,40	0,51
Energia Metabolizável (kcal)	3008	3683

Fonte: Próprio Autor

¹Premix, níveis de garantia por kg do produto: Colina: 75.000 mg/kg⁻¹, Vitamina A: 50.000 UI, Vitamina D3: 75.000 UI, Vitamina E: 9000 mg/kg⁻¹, Vitamina K3: 975mg kg⁻¹, Vitamina B1: 500 mg/kg⁻¹, Vitamina B2: 1.200 mg/kg⁻¹, Vitamina B6: 750 mg/kg⁻¹, Vitamina B12: 8.000 mcg/kg⁻¹, Vitamina D: 3900 UI/kg; Niacina: 5.000 mg/kg⁻¹, Ácido Pantotênico: 3.000 mg/kg⁻¹, Ácido Fólico: 500 mg/kg⁻¹, Biotina: 20.000 mg/kg⁻¹, Ferro: 30.000 mg/kg⁻¹, Cobre: 3.000 mg/kg⁻¹, Manganês: 17.500 mg/kg⁻¹, Zinco: 30.000 mg/kg⁻¹, Iodo: 200 mg/kg⁻¹, Selênio: 150 mg/kg⁻¹, Fitase: 25000 U kg⁻¹

Foram colhidos aproximadamente 5 mL de sangue de cada fêmea, por venopunção jugular, para a análise dos níveis sérico sanguíneos de Ca, P, Mg, Fe e fosfatase alcalina. As coletas ocorreram no momento do parto e no dia do desmame (média de 21 dias pós-parto). Os resultados bioquímicos foram interpretados com base na variação dos padrões de referência de literatura.

No dia do nascimento os leitões foram pesados e identificados com brincos numéricos. Nos dias 1, 10 e 21 pós nascimento os animais foram novamente pesados e avaliados quanto ao ganho de peso. Nesses mesmos dias foram observadas incidência e a intensidade de diarreia nos leitões, sendo classificadas,

de acordo com Sobestiansky; Barcellos (2007), em: 1- fezes líquidas; 2- fezes cremosas; 3- fezes pastosas; 4- fezes normais. Para análise dos dados, a baia foi considerada a unidade experimental e, se ao menos um animal apresentasse escore inferior a 3, a baia era considerada positiva para diarreia. Aos três dias pós-parto, foi realizada também a urinálise das fêmeas a partir da utilização das tiras de urinálise (Alere®).

Para o hemograma dos leitões, foram coletados aproximadamente 3 mL de sangue de três animais que apresentassem um peso médio correspondente à média de peso de cada leitegada, onde foram analisados o hemograma e o leucograma ao nascer (pré-colostro) e 24h pós-parto.

As diferenças foram consideradas significativas com nível de probabilidade de 95% ($p < 0,05$) e, como tendência com nível de probabilidade de 90% ($p \leq 0,10$), as variáveis paramétricas foram submetidas à análise de variância ANOVA pelo GLM com teste F, as variáveis não paramétricas foram submetidos ao teste de Kruskal-Wallis e as variáveis seguidas pela tabela de dupla entrada submetida ao teste do qui-quadrado. A correlação foi calculada por Pearson com $p \leq 0,05$.

Resultados

O número de fêmeas e os dados avaliados para os resultados com relação ao desempenho reprodutivo (Tabela 2) para os dois tratamentos e entre o primeiro e o segundo ciclo não apresentaram diferenças. O desempenho reprodutivo aponta um aumento no número de leitões nascidos vivos ($p \leq 0,05$) para o grupo tratado com a vitamina D₃ em sua forma ativa natural, assim como uma redução no número de leitões natimortos ($p = 0,053$) para este mesmo tratamento (Tabela 3).

Tabela 2 – Parâmetros reprodutivos de matrizes suínas suplementadas ou não com 1,25-dihidroxitamina D₃ em dois ciclos reprodutivos

	Grupo		EP	P valor
	Teste	Controle		
Perdas (%)	25	29,4	-	0,149 ²
Intervalo entre partos (dias)	142,15	143,95	0,696	0,199 ¹
IDE no primeiro ciclo (dias)	4,24	4,76	0,346	0,456 ¹
IDE no segundo ciclo (dias)	3,8	4,0	0,180	0,323 ¹
Descarte de fêmeas (%)	7,7	10,34	-	0,900 ²
Mães de leite (%)	7,7	5,2	-	0,600 ²
Mortalidade de leitões (%)	1,9	5,2	-	0,211 ²

Fonte: Próprio Autor

¹Teste de Kruskal-Wallis

²CHI-Sq / Fisher com 5% de significância

Tabela 3 – Avaliação do desempenho reprodutivo de fêmeas suplementadas ou não com vitamina 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo em dois ciclos reprodutivos

	Grupo		EP	P valor
	Teste	Controle		
Primeiro ciclo				
Nº de nascidos totais	16,4	17,02	3,92	0,252
Nº de nascidos vivos	14,7	15,3	3,71	0,467
Natimortos (%)	6,0	7,8	1,34	0,376
Tempo de parto (h/min)	3:59	5:33	3:10	0,012 ¹
Distocia (%)	12,00	30,00	-	0,064 ²
Uso de ocitocina (%)	5,76	31,03	-	0,001 ²
Segundo ciclo (subsequente)				
Nº de nascidos totais	18,66	18,05	0,625	0,218
Nº de nascidos vivos	17,15	16,04	0,572	0,033 ¹
Natimorto (%)	5,19	7,26	1,16	0,053 ¹
Mumificados (%)	0,641	0,561	0,166	0,692
Tempo de parto (h/min)	4:45	5:00	26	0,130
Distocia (%)	15,38	21,95	-	0,200 ²
Uso de ocitocina (%)	15,28	24,40	-	0,312 ²
Nº de leitões 24hs	16,28	15,58	0,409	0,174
Peso ao nascer (kg)	1,281	1,328	0,010	0,146
Peso 24h(kg)	1,376	1,400	0,016	0,906
Peso da leitegada 24h(kg)	22,23	22,14	0,490	0,352
Ganho de peso em 24h (g)	91,03	68,06	2,37	0,001
³ Ingestão de colostro (g)	300	269	4,5	0,001
Produção de colostro (kg)	4,728	4,178	0,181	0,158

Fonte: Próprio Autor

¹ANOVA com 5% de significância.

²CHI-Sq / Fisher com 5% de significância

³Consumo de colostro medido por Le Dividich, Rooke e Herpin (2005).

Com relação a produção e ingestão de colostro avaliados indiretamente, os leitões de fêmeas suplementadas com a 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo

apresentaram maior produção de colostro, contribuindo para um aumento no ganho de peso durante as primeiras 24 horas ($p \leq 0,05$). Não houve diferença estatística para os demais parâmetros avaliados (Tabela 3).

Para o desempenho geral no parto houve uma tendência ($p \leq 0,10$) de menor taxa de mortalidade até o desmame para os leitões oriundos de leitegadas de fêmeas suplementadas com a 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo (Tabela 4).

Tabela 4 – Avaliação do desempenho reprodutivo de fêmeas lactantes suínas alimentadas ou não com 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo através dos índices zootécnicos da leitegada correspondente

		Grupo		SE	P valor
		Teste	Controle		
Uniformização	Nº de leitões	14,6	14,7	0,168	0,649
	Peso do leitão (kg)	1,532	1,535	0,055	0,755
	Peso da leitegada (kg)	22,3	22,52	0,765	0,887
10 dias	Nº de leitões	13,8	13,77	0,142	0,832
	Peso do leitão (kg)	2,664	2,577	1,25	0,462
	Peso da leitegada (kg)	36,65	35,33	0,943	0,534
	GPD (g)	204	199	16,6	0,817
Desmame	Nº de leitões	13,5	13,2	0,17	0,274
	Peso do leitão (kg)	6,719	6,355	0,221	0,259
	Peso da leitegada (kg)	90,71	83,89	2,53	0,167
	GPD (g)	273	254	10,6	0,192
	Mortalidade (%)	7,55	9,78	0,138	0,069

Fonte: Próprio Autor

*ANOVA com 5% de significância

Ao parto houve uma tendência ($p \leq 0,10$) de níveis séricos de cálcio mais elevados para as fêmeas que receberam dietas suplementadas com 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo. No desmame, os resultados para este parâmetro foram mais elevados para esse tratamento ($p \leq 0,05$). Adicionalmente, houve uma tendência à redução da fosfatase alcalina e aumento dos níveis séricos de ferro para fêmeas suplementadas com a vitamina D₃ em sua forma natural ($p = 0,10$) (Tabela 5).

Fêmeas suplementadas com 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo apresentaram urina com menor densidade (Tabela 6) comparado com o grupo controle ($p \leq 0,05$).

Tabela 5 - Análise dos parâmetros sanguíneos de fêmeas lactantes suínas alimentadas com e sem a vitamina 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo no parto e no desmame

Tempo	(mg/dl)	Grupo			P valor
		Teste	Controle	EP	
No parto	Cálcio	8,93	8,33	0,238	0,067
	Fósforo	6,29	6,22	0,213	0,805
	Magnésio	1,81	1,81	0,77	0,887
	Fosfatase Alcalina	43,89	58,82	7,61	0,205
	Ferro	144,2	158,8	31,4	0,751
No desmame	Cálcio	9,79	9,23	0,15	0,021
	Fósforo	5,5	5,11	0,158	0,222
	Magnésio	1,86	1,74	0,056	0,133
	Fosfatase Alcalina	47,59	84	12,9	0,082
	Ferro	229	169	38,5	0,102

Fonte: Próprio Autor

*ANOVA a 5% de significância

*Teste de Kruskal-Wallis para análises não paramétricas com 5% de significância

Tabela 6 – Análises de urina e glicemia para fêmeas lactantes suínas alimentadas com e sem a vitamina 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo

Análise	Grupo			P valor
	Teste	Controle	EP	
Urinalise				
Urobilinogênio (mg/dl)	3,84	2,0	0,635	0,152
pH	7,32	7,32	0,137	1,000
Densidade	1.002	1.008	1,81	0,045 ¹
Leucocitos (% de fêmeas +)	42,85	7,14	3,16	-
Glicemia (mmol/l)				
Parto	67,45	65,65	12,68	0,677
6 horas	76,45	71,10	17,80	0,537
24 horas	70,07	62,87	19,25	0,694

Fonte: Próprio Autor

*Teste de Kruskal-Wallis para análises não paramétricas com 5% de significância

Para a avaliação hematopoiética dos leitões (Tabela 7), não foram observadas diferenças para hemograma e leucograma em relação aos tratamentos estudados. No entanto, houve correlação positiva entre a maior ingestão de colostro e o número de leucócitos (Tabela 8).

Tabela 7 – Hemograma e leucograma de leitões de fêmeas suínas alimentadas com e sem 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo no nascimento e após 24 horas

Tempo		Grupo			P valor
		Tratamento	Controle	EP	
Nascimento	Eritrócitos (milhões/ μ l)	5,94	5,98	0,121	0,885
	Ht (%)	39,2	39,6	0,725	0,654
	Hb (g/dL)	12	12,2	0,221	0,643
	RDW (%)	20,74	20,53	0,261	0,704
	Leucócitos (μ l)	4,15	3,9	0,246	0,533
	Monócitos (%/ μ l)	104 x 10 ⁻³	103 x 10 ⁻³	0,001	0,927
	Linfócitos (%/ μ l)	1,29	1,22	0,106	0,879
24 horas de vida	Eritrócitos (milhões/ μ l)	5,33	5,31	0,122	0,918
	Ht (%)	33,7	34,53	0,76	0,757
	Hb (g/dL)	10,58	10,88	0,217	0,741
	RDW (%)	21,3	20,81	0,247	0,283
	Leucócitos (μ l)	10,05	9,52	0,672	0,893
	Monócitos (%/ μ l)	0,4	0,31	0,032	0,687
	Linfócitos (%/ μ l)	2,45	2	0,21	0,529

Fonte: Próprio Autor

*ANOVA a 5% de significância e teste de Kruskal-Wallis para análises não paramétricas com 5% de significância

Tabela 8 – Correlação entre ingestão de colostro e número de leucócitos de leitões de fêmeas suínas alimentadas com e sem 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo

	Ingestão de Colostro	
	Pearson	P valor
Leucócitos ao nascimento antes da 1 ^o mamada	0,090	0,515
Leucócitos 24hs pós parto	0,316	0,012

Fonte: Próprio Autor

Coefficiente de correlação de Pearson

Discussão

Para a ingestão de colostro (Tabela 3), os leitões nascidos de fêmeas que receberam a vitamina 1,25(OH)₂D₃ glicosídeo durante a gestação apresentaram ingestão de colostro 10,3% maior ($p \leq 0,05$) quando comparados aos leitões provenientes de fêmeas do grupo controle. Assim como também o peso dos leitões 24 horas após o parto foi maior em 25, 2% ($p \leq 0,05$) para as leitegadas de fêmeas do grupo tratamento, pois, a mensuração da ingestão de colostro é uma relação entre o peso ao nascimento e às 24 horas (LE DIVIDICH; ROOKE; HERPIN, 2005).

Este resultado pode ser explicado fisiologicamente pela influência que a vitamina $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tem sobre a maior disponibilidade de Ca e ocitocina (ANDERSON, 1993; PIZAURO JUNIOR, 2008). O metabolismo eficaz deste mineral e de seu agonista acentuam uma contração mais potente do miométrio (WRAY, 1993), tornando os partos mais curtos e eficientes, diminuindo assim, a probabilidade de hipóxia no leitão, o que poderia torná-lo mais letárgico e inviável (LOREK *et al.*, 1994; ROOTWELT *et al.*, 2012; SRIKUEA *et al.*, 2012). Embora o tempo de parto não tenha sido significativo no segundo ciclo de utilização do produto ($p=0,130$), o tempo médio de 33 minutos inferior do grupo teste em relação ao tempo de nascimento do grupo controle pode também ter influenciado uma maior ingestão de colostro neste período.

Os resultados obtidos nesse estudo corroboram com os encontrados por Devillers *et al.* (2004), que mostraram que o ganho de peso dos leitões nas primeiras 24 horas de vida aumenta com a ingestão de colostro, sendo que o ganho de peso de 50g é alcançado, em média, pela ingestão de 250g de colostro, assim, leitões mais ativos e dispostos a mamar o colostro de forma mais eficaz garantem um melhor peso 24 horas depois do parto.

Essa discussão sobre o aumento no nível sérico de cálcio é corroborada também pelos resultados deste mineral apresentados durante o parto (Tabela 5), com um nível de cálcio apresentando tendência de ser superior em fêmeas que receberam a suplementação da vitamina D_3 em sua forma ativa e natural ($p=0,067$) neste período e sendo confirmado pela influência dessa vitamina também durante o período de desmame, com o grupo sob tratamento apresentando níveis superiores de cálcio em relação ao controle ($p=0,021$).

Bernardi (2007) explica que a ejeção de secreção láctea é uma resposta intimamente relacionada com uma resposta induzida pela ocitocina. Em um experimento realizado em camundongos, Prufer e Jirikowski, (1997) observaram a existência de neurônios receptivos ao hormônio esteroide $1,25$ -dihidroxitamina D_3 nos núcleos hipotalâmicos e que uma fração desses neurônios imunorreativos ao receptor $1,25$ -dihidroxitamina D_3 (VDR) no hipotálamo é imunorreativa à ocitocina (OXT), sugerindo uma ação genômica direta desse esteroide na expressão da OXT, demonstrando um possível efeito com a suplementação de vitamina $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ durante o período reprodutor da fêmea suína.

Embora a ocitocina não tenha sido mensurada neste trabalho, esse estímulo causado pela 1,25(OH)₂D₃ glicosídeo sobre a ocitocina pode explicar, em parte, os resultados de redução do uso de ocitocina exógena (p=0,001), que também pode ter contribuído para a redução do tempo total de parto (p=0,012) em animais suplementados com essa vitamina durante o primeiro ciclo de uso (Tabela 2). A outra explicação relacionada a essa redução no tempo de parto, está associada aos níveis séricos de cálcio aumentados com o uso da vitamina em sua forma ativa e natural e já discutidos anteriormente. Isso se deve, sobretudo, aos mecanismos de contratilidade da musculatura lisa do miométrio, que é altamente dependente dos níveis de cálcio do citosol de suas células (OTAIBI, 2014), pois, a contração uterina, se dá através de um mecanismo de despolarização que determina uma abertura dos canais de cálcio voltagem-dependentes (principalmente canais Ca²⁺ tipo L) e que são responsáveis pelo influxo de cálcio do meio externo para dentro da célula, promovendo a excitação e despolarização do músculo em um mecanismo conhecido como *Ca²⁺ induced Ca²⁺ released* (CICR). Neste sentido, o CICR faz-se dependente dos níveis de cálcio circulante no organismo da fêmea durante o início do parto (WRAY, 1993; SHMIGOL; EISNER; WRAY, 1998).

Para a avaliação de desempenho de nascimento de leitões (Tabela 3), as fêmeas que receberam a adição de 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo durante o terço final de gestação demonstraram 1,09 leitão vivo a mais por leitegada (p=0,033) e uma tendência na redução de natimortos (p=0,053), comparado ao grupo controle. Essa melhora nos índices reprodutivos da fêmea após um ciclo de utilização da vitamina D₃ em sua forma ativa pode estar relacionada com a melhor condição da fêmea durante o parto no ciclo reprodutivo anterior, pois, segundo Oliviero *et al.* (2013), a produtividade da fêmea para a parição subsequente quanto ao número de leitões nascidos está diretamente relacionada com o aumento na duração do parto e, conseqüente, no número de leitões natimortos. Essa cascata de acontecimentos seria causada por uma depleção nos níveis séricos de cálcio, associados com uma condição de hipocalcemia do animal e redução da contração do miométrio uterino (ALEXANDRE *et al.*, 2005). Neste sentido, o uso da 1,25 dihidroxivitamina D₃ glicosídeo apontou uma condição contrária a exposta por estes autores, com redução no tempo de parto em mais de uma hora e meia e efeitos benéficos sobre os níveis séricos de cálcio durante o segundo ciclo de parição.

Em relação ao número de natimortos, Borges *et al.* (2005) verificaram que a chance de ocorrência de natimortos é duas vezes maior nos partos com mais de três horas de duração. Knox ([2005]) também aponta que nos partos prolongados há maior probabilidade de ocorrência da ruptura prematura do cordão umbilical, levando à hipóxia e, possivelmente, lesão cerebral irreversível nos leitões. Tais estudos coincidem os resultados observados no presente experimento, pois, o acréscimo de 1,09 leitão nas leitegadas das fêmeas suplementadas com 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo (p=0,033) está relacionado principalmente a um percentual menor de natimortalidade dessas fêmeas, devido o tempo menor de parto.

Uma outra explicação para uma redução de 2% no número de natimortos das leitegadas provenientes do grupo de fêmeas tratadas com 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo pode estar relacionada com uma maior sobrevivência dos leitões durante o nascimento associada a presença de VDR nos tecidos e mioblastos do músculo uterino, que auxiliam na expulsão dos fetos (BISCHOFF *et al.*, 2001; CEGLIA *et al.*, 2010; CUNHA *et al.*, 2005; SRIKUEA *et al.*, 2012). Por meio deste receptor, a 1,25(OH)₂D₃ ligada à membrana da célula muscular é responsável pela ativação de várias vias de interação do segundo mensageiro, resultando em aumento da captação de cálcio, auxiliando no mecanismo de contração uterina. Como efeitos genômicos, a força muscular parece ser influenciada pela presença do VDR na célula muscular, assim como também atuam na regulação de hormônios relacionados ao parto (BERNARDI, 2007; MUSZKAT *et al.*, 2010; ROSEN *et al.*, 2012). Os resultados do presente trabalho também estão em acordo com os encontrados por Bianchi *et al.* (2010), que também associaram uma maior ocorrência de leitões natimortos com o aumento da duração do parto.

Esta redução da natimortalidade pode também estar associada à diminuição voluntária do uso de ocitocina exógena durante os partos, comprovado pela redução de uso durante o primeiro parto (P=0,001), mas não repetida durante o segundo ciclo de parição (P=0,312). Gheller *et al.* (2011) avaliaram em 284 fêmeas suínas o efeito da aplicação de ocitocina sobre a eficiência da indução ao parto e verificaram que seu uso resultou em maior natimortalidade, comparada com matrizes que não receberam o produto.

Em relação ao desenvolvimento dos leitões durante o período de lactação no segundo ciclo reprodutivo de utilização da vitamina 1,25 dihidroxivitamina D₃ (Tabela 4), observou-se uma tendência de redução da mortalidade pré-desmame (P=0,069),

sabendo-se que a mortalidade dos leitões é um quadro geralmente presente nos três primeiros dias após o nascimento dos leitões, devido as baixas reservas energéticas e o fato de os leitões nascerem desprovidos de proteção imunitária, se torna evidente a importância da ingestão do colostro para sua sobrevivência (CHARNECA, 2014; STRAW; BUSH; DEWEY, 2000).

Devillers, Le Dividich e Prunier (2011), ao avaliarem 40 leitegadas, comprovaram que os leitões que morreram antes do desmame apresentaram menor consumo de colostro, ou seja, o reduzido consumo de colostro e/ou de leite materno torna os leitões vulneráveis às doenças respiratórias, entéricas e nutricionais, com reflexos significativos no índice de mortalidade e na produtividade da granja (HURLEY, 2001). A ingestão individual de colostro de leitões nascidos de fêmeas suplementação com 1,25-dihidroxitamina D₃ glicosídeo pode ter sido melhor estimulada através de maior liberação de ocitocina circulante, o que pode ter oferecido melhores condições de sobrevivência aos seus respectivos leitões (BERNARDI, 2007).

Além disso, o tempo prolongado de nascimento entre leitões do grupo controle e um número maior de natimortos durante o parto deste mesmo grupo, podem ter prejudicado a produção de colostro (QUESNEL, 2011), resultando em uma ingestão de mais de 30g de colostro para leitões de fêmeas suplementadas com a vitamina D₃ ativa.

Os valores de cálcio observados no parto e no desmame estão de acordo com os níveis citados na literatura para fêmeas suínas gestantes e lactantes (ALEXANDRE *et al.*, 2005). O cálcio é um mineral essencial para a contração muscular, sendo que a hipocalcemia reduz as contrações do miométrio, aumentando a duração do parto (SOBESTIANSKY *et al.*, 1998). Seu metabolismo, seja através da absorção intestinal ou da desmineralização óssea, está intimamente relacionado com a 1,25(OH)₂D₃, que, por sua vez, promove a absorção intestinal induzindo a função transportadora das calbindinas que carregam as moléculas de Ca através dos enterócitos até a membrana basolateral, onde ele é exportado para o meio extracelular (COMBS JUNIOR; MCCLUNG, 2017), o que justificaria as fêmeas suplementadas com 1,25(OH)₂D₃ glicosídeo apresentarem um maior nível de cálcio sérico durante o parto ($P \leq 0,10$) e o desmame ($P \leq 0,05$), quando comparadas com as fêmeas que não receberam a suplementação.

Em relação à urinálise, as fêmeas suplementadas com a vitamina D₃ em sua forma ativa e natural provavelmente apresentaram maior reabsorção de cálcio e fósforo (COMBS JUNIOR; MCCLUNG, 2017), pois, este é um dos mecanismos regulatórios destes minerais pelo calcitriol, culminando com uma menor densidade urinária (P=0,045), o que justifica o resultado verificado para as fêmeas suplementadas com esta vitamina. Pôrto *et al.* (2003), avaliando a urina de fêmeas suínas descartadas, verificaram um aumento da densidade urinária acima de 1,012 relacionado com o aparecimento de infecção urinária e a problemas associados ao parto.

Quanto ao hemograma dos leitões, houve uma correlação positiva entre o consumo de colostro e um aumento no índice geral de leucócitos, entretanto, mesmo com uma ingestão maior de colostro pelos leitões provenientes de fêmeas suplementadas com a 1,25-dihidroxitamina D₃, não foi observada diferença entre os tratamentos. A provável explicação para essa diferença entre consumo de colostro e ausência de diferenças nos valores leucocitários dos leitões de fêmeas suplementadas com a vitamina D₃ natural em sua forma ativa é que o total de ingestão de colostro não é o único fator relacionado com a transferência de imunidade para os leitões, sendo responsáveis também a ordem de nascimento do leitão e a concentração de IgG e células de defesa no colostro, além da relação entre a velocidade de ingestão do colostro e o tempo após o nascimento devido às condições de absorção de grandes moléculas pelo intestino (DEVILLERS; LE DIVIDICH; PRUNIER, 2011)

É interessante ressaltar também que a vitamina D₃ em sua forma ativa, o calcitriol, estimula o sistema imune inato do animal, com aumento sobretudo no número de macrófagos e a diferenciação de monócitos em macrófagos, mas modula o sistema imune adquirido, suprimindo a resposta da imunidade adaptativa e a proliferação de linfócitos B e T (HEWISON, 2010). Esta modulação pode ter sido relevante para que os animais do grupo tratado não apresentassem um nível sérico de leucócitos, monócitos e linfócitos superiores ao grupo controle, mesmo com uma ingestão mais expressiva do colostro.

Conclusões

A suplementação na dieta com uma fonte natural de 1,25 dihidroxivitamina D₃ para fêmeas suínas durante o terço final de gestação e lactação melhorou o desempenho reprodutivo desses animais. A avaliação de dois períodos subsequentes de utilização aumentou o número de leitões nascidos vivos para o ciclo posterior. A suplementação dessa vitamina natural também alterou positivamente os níveis séricos de Ca durante os períodos estudados.

Referências

ALEXANDRE, A. A. C.; ALBERTON, G. C.; FILHO, L. A.; ROCHA, R. M. V. M. Níveis de cálcio sérico em porcas gestantes e em trabalho de parto. **Acta Scientiarum Animal Sciences**, Maringá, v. 27, n. 3, p. 333–339, 2005.

ANDERSON, L. L. Pigs. *In*: HAFEZ, E. S. E. (ed.). **Reproduction in farm animals**. 6th. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. p. 343-360.

BACHMANN, H.; AUTZEN, S.; FREY, U.; WEHR, U.; RAMBECK, W.; MCCORMACK, H.; WHITEHEAD, C. C. The efficacy of a standardised product from dried leaves of *Solanum glaucophyllum* as source of 1,25-dihydroxycholecalciferol for poultry. **British Poultry Science**, Edinburgh, v. 54, n. 5, p. 642-652, 2013.

BERNARDI, M. L. Fisiologia do parto em suínos. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto alegre, v. 35, p. S139-S147, 2007.

BIANCHI, I.; LUCIA, T. J.; DESCHAMPS, J. C.; SCHNEIDER, A.; RABASSA, V. R.; CORRÊA, M. N. Indicadores de desempenho relacionado ao parto de fêmeas suínas de primeiro e segundo partos. **Revista brasileira de zootecnia**, Viçosa, v. 39, n. 6, p. 1359-1362, jun. 2010.

BISCHOFF, H. A.; BORCHERS, M.; GUDAT, F.; DUERMUELLER, U.; THEILER, R.; STAEHELIN, H. B.; DICK, W. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D receptor in human skeletal muscle tissue. **The Histochemical Journal**, Dordrecht, v. 33, p. 19–24, 2001.

BORGES, V. F.; BERNARDI, M. L.; BORTOLOZZO, F. P.; WENTZ, I. Risk factors for stillbirth and foetal mummification in four Brazilian swine herds. **Preventive veterinary medicine**, Amsterdam, v. 70, p. 165-176, 2005.

BORTOLOZZO, F. P.; WENTZ, I. **Intervalo desmame-estro e anestro pós lactacional em suínos**. Porto Alegre: Pallotti, 2004. 80 p.

CASTRO, L. C. G. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 55, n. 8, p. 566-575, nov. 2011.

- CEGLIA, L.; MORAIS, M. S.; PARK, L. K.; MORRIS, E.; HARRIS, S.; BISCHOFF-FERRARI, H. A.; FIELDING, R. A.; DAWSON-HUGHES, B. Multi-step immunofluorescent analysis of vitamin D receptor loci and myosin heavy chain isoforms in human skeletal muscle. **Journal of Molecular Histology**, Dordrecht, v. 41, p. 137–142, 2010.
- CHARNECA, R. Influência da homogeneidade das ninhadas sobre o consumo de colostro e a mortalidade dos leitões. **Sociedade Científica de Suinicultura**, Évora, p. 1-2, 2014.
- COMBS JUNIOR, G. F.; MCCLUNG, J.P. Vitamin D. *In*: COMBS, JUNIOR, G. F.; MCCLUNG, J. P. **The vitamins**: fundamental aspects in nutrition and health. 5th. ed. California: Elsevier Academic Press, 2017. cap.7, p.160-206.
- CUNHA, A. A. A.; ALBERTON, G. C.; FILHO, L. A.; VENÂNCIO, M. R., RITA, M. Níveis de cálcio sérico em porcas gestantes e em trabalho de parto. **Acta Scientiarum Animal Sciences**, Maringá, v. 27, n. 3, p. 333-339, jul./set. 2005.
- DEVILLERS, N.; LE DIVIDICH, J.; PRUNIER, A. Influence of colostrum intake on piglet survival and immunity. **Animal**, Champaign, v. 5, n. 10, p. 1605–1612, 2011.
- DEVILLERS, N.; VAN MILGEN, J.; PRUNIER, A.; LE DIVIDICH, J. Estimation of colostrum intake in the neonatal pig. **Animal Science**, Champaign, v. 78, p. 305-313, 2004.
- GHELLER, N. F.; GAVA, D.; SANTI, M.; MORES, T. J.; BERNARDI, M. L.; BARCELLOS, D. E. S. N; WENTZ, I.; BORTOLOZZO, F. P. Indução de partos em suínos: uso de cloprostenol associado com ocitocina ou carbetocina. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 41, n. 7, p. 1272-1277, 2011.
- HEWISON, M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, Philadelphia, v. 39, n. 2, p. 365-379, 2010.
- HORWAT, D. E. G.; POLTRONIERI, P. T.; NACK, D. C. R. D.; BRUM, J. S. Vitaminas e minerais na nutrição de suínos: revisão de literatura. **NutriTime**, Viçosa, v. 16, n. 4, p. 8498-8507. Disponível em: <https://www.nutritime.com.br/wp-content/uploads/2019/07/Artigo-495.pdf>. Acesso em: ago. 2019.
- HURLEY, W. L. Mammary gland growth in the lactating sow. **Livestock Production Science**, Amsterdam, v. 70, n.1/2, p. 149-157, 2001.
- KNOX, R. V. **Improving farrowing management**. Ohio: Pork Information Center, [2005]. Disponível em: <http://porkinfo.osu.edu/SowMgmt%20ShortCourse/SowMgmt%20CD%20Info/SowMgmtPDF12.02/Improving%20Farrowing%20Management.pdf>_Acesso em: 27 out. 2018.
- KRAELING, R. R.; WEBEL, S. K. Current strategies for reproductive management of gilts and sows in North America. **Journal of animal science and biotechnology**, London, v. 6, n. 1, p. 3, 2015.

LE DIVIDICH, J.; ROOKE, J. A.; HERPIN, P. Review: nutritional and immunological importance of colostrum for the newborn pig. **Journal of agricultural science**, Toronto, v. 143, p. 469-485, 2005.

LOREK, A.; TAKEI, Y.; CADY, E. B.; WYATT, J. S.; PENRICE, J.; EDWARDS, A. D.; PEEBLES, D.; MYLEZINSKA, M.; OWEN-REECE, H.; KIRKBRIDE, V.; COOPER, C. E.; ALDRIDGE, R. F.; ROTH, S. C.; BROWN, G.; DELPY, D. T.; REYNOLDS, E. O. R. Delayed ("secondary") cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: Continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. **Pediatric Research**, New York, v. 36, p. 699–706, 1994.

MUSZKAT, P.; CAMARGO, M. B.; GRIZ, L. H.; CASTRO, L. M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 54, p. 110–117, 2010.

OLIVIERO, C.; KOTHE, S.; HEINONEN, M.; VALROS, A.; PELTONIEMI, O. Prolonged duration of farrowing is associated with subsequent decreased fertility in sows. **Theriogenology**, Stoneham, v. 79, n. 7, p. 1095–1099, 2013.

OTAIBI, M. The physiological mechanism of uterine contraction with emphasis on calcium ion. **Calcium Signaling**, Santa Clara, v. 1, n. 2, p. 70-75, 2014.

PIZAURO JUNIOR, J. M. Hormônios e regulação do tecido ósseo. *In*: MACARI, M.; FURLAN, R. L.; GONZALES, E. **Fisiologia aviária aplicada a frangos de corte**. 2 ed. Jaboticabal: FUNEP: UNESP, 2008. p. 267-278.

PÔRTO, R. N. G.; SOBESTIANSKY, J.; MATOS, M. P. C.; GAMBARINI, M. L. Aspectos físicos, químicos e microbiológicos da urina de matrizes suínas descartadas. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 33, n. 2, p. 319-324, mar./abr. 2003.

PRUFER, K.; JIRIKOWSKI, G. F. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptor is partly colocalized with oxytocin immunoreactivity in neurons of the male rat hypothalamus. **Cellular and Molecular Biology**, Hyderabad, v. 43, p. 543–548, 1997.

QUESNEL, H. Colostrum production by sows: variability of colostrum yield and immunoglobulin G concentrations. **Animal**, Champaign, v. 5, p. 1546–1553, 2011.

ROOTWELT, V.; REKSEN, O.; FARSTAD, W.; FRAMSTAD, T. Blood variables and body weight gain on the first day of life in crossbred pigs and importance for survival. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 90, p. 1134–1141, 2012.

ROSEN, C. J.; ADAMS, J. S.; BIKLE, D. D.; BLACK, D. M.; DEMAY, M. B.; MANSON, J. E.; MURAD, M. H.; CHRISTOPHER, S. K. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. **Endocrine Reviews**, New York, v. 33, p. 456–492, 2012.

ROSTAGNO, H. S.; ALBINO, L. F. T.; DONZELE, J. L.; GOMES, P. C.; OLIVEIRA, R. F. M.; LOPES, D. C.; FERREIRA, A. S.; BARRETO, S. L. T. **Tabelas brasileiras para aves e suínos**: composição de alimentos e exigências nutricionais. 4. ed. Viçosa: UFV, 2017.

SHMIGOL, A.; EISNER, D. A.; WRAY, S. Properties of voltage-activated [Ca²⁺] transients in single smooth muscle cells isolated from prgnant rat uterus. **Journal of physiology**, London, v. 511, p. 803–811, 1998.

SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D. E. S. N. Monitoramentos clínicos. *In*: SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D. E. S. N. **Doenças dos suínos**. Goiânia: Cânone, 2007. p. 723-726.

SOBESTIANSKY, J.; WENTZ, I.; SILVEIRA, P. R. S.; SESTI, L. A. C. **Suinocultura intensiva**: produção, manejo e saúde do rebanho. Brasília: Embrapa: Serviço de Produção de Informação, 1998.

SRİKUEA, R.; ZHANG, X.; PARK-SARGE, O. K.; ESSE, K. A. VDR and CYP27B1 are expressed in C2C12 cells and regenerating skeletal muscle: potential role in suppression of myoblast proliferation. **American Journal of Physiology cell Physiology**, Bethesda, v. 303, p. C396–C405, 2012.

STRAW, B. E.; BUSH, E. J.; DEWEY, C. E. Types and doses of injectable medications given to periparturient sows. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 216, n. 4, p. 510-515, 2000.

THAYER, M. T.; NELSSSEN, J. L.; LANGEMEIER, A. J.; MORTON, J.; GONZALES, J. M.; KRUGER, S. R.; MAKOWSKI, A. J.; BERGSTROM, J. R. The effects of maternal dietary supplementation of cholecalciferol (vitamin D3) and 25(OH)D3 on sow and progeny performance. **Kansas Agricultural Experiment Station Research Reports**, Manhattan, v. 4, n. 9, p. 2, 2018.

WRAY, S. Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation. **American Journal of Physiology Cell Physiology**, Bethesda, v. 264, n. 1, p. C1–C18, 1993.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de 1,25 dihidroxivitamina D₃ glicosídeo fornecido para fêmeas suínas gestantes e lactantes independentemente da ambiência, influenciou o número de nascidos vivos e o número de natimortos no segundo parto consecutivo. Estimulando também a uma maior produção de colostro e que por sua vez acarretou a uma maior ingestão do mesmo pelos leitões, promovendo assim um maior crescimento dos leitões.