



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
DEPARTAMENTO DE ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA

INGRID BARBOSA DE MENDONÇA

**SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO GUANIDINOACÉTICO PARA MATRIZES SUÍNAS
E SUAS PROGÊNIES: DESEMPENHO DOS LEITÕES NA FASE DE CRECHE**

FORTALEZA

2018

INGRID BARBOSA DE MENDONÇA

SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO GUANIDINOACÉTICO PARA MATRIZES SUÍNAS E
SUAS PROGÊNIES: DESEMPENHO DOS LEITÕES NA FASE DE CRECHE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Zootecnia. Área de concentração: Nutrição Animal e Forragicultura

Orientador: Prof. Dr. Pedro Henrique Watanabe

FORTALEZA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M495s Mendonça, Ingrid Barbosa de.

Suplementação de ácido guanidinoacético para matrizes suínas e suas progênes :
desempenho dos leitões na fase de creche / Ingrid Barbosa de Mendonça. – 2018.
41 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências Agrárias,
Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Fortaleza, 2018.

Orientação: Prof. Dr. Pedro Henrique Watanabe.

1. Creatina quinase. 2. Creatinina. 3. Guanidinoacetato. I. Título.

CDD 636.08

INGRID BARBOSA DE MENDONÇA

SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO GUANIDINOACÉTICO PARA MATRIZES SUÍNAS E
SUAS PROGÊNIES: DESEMPENHO DOS LEITÕES NA FASE DE CRECHE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Zootecnia. Área de concentração: Nutrição Animal e Forragicultura

Aprovada em: 10/08/2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro Henrique Watanabe (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Ednardo Rodrigues Freitas
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Germano Augusto Jerônimo do Nascimento
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Faviano Ricelli da Costa e Moreira
Instituto Federal do Rio Grande do Norte (IFRN)

Aos meus pais e à minha avó, Maria
Barbosa, com amor.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que nunca me desamparou e me permitiu chegar até aqui, me dando forças para nunca desistir, mesmo nos momentos mais difíceis.

À minha família, em especial, à minha mãe, Rita de Cássia, e à minha avó, Maria Barbosa (*in memoriam*), que sempre me apoiaram, sofreram, vibraram e torceram por mim. Obrigada por tudo, pelo apoio, carinho, por acreditar e tornar possível a realização de mais um sonho. Amo vocês incondicionalmente.

Ao professor e orientador, Dr. Pedro Henrique Watanabe, pelos ensinamentos, conselhos, paciência, confiança e oportunidades.

Aos membros da banca examinadora, prof. Dr. Ednardo Rodrigues Freitas, prof. Dr. Germano Augusto Jerônimo do Nascimento e prof. Dr. Faviano Ricelli da Costa e Moreira, pelas sugestões e contribuições para a melhoria deste trabalho.

Aos meus amigos/irmãos, Alana Ramos, Artur Bruno, Layris Ravel e Rennan Pinheiro, por todo carinho e lealdade. Todos os dias vocês me provam que é possível confiar e amar, sem pedir nada em troca.

Às minhas companheiras de mestrado, Bruna Dantas, Carol Ferreira, Eloisa Helena e Jordânia Lima, por toda ajuda, apoio e momentos de descontração. Vocês tornaram minha pós-graduação bem mais leve e divertida.

Aos amigos do LERA, Dayanne Lima, Monalisa Eva e Vinícius Sales, pelo companheirismo, desabafos e confiança.

Aos queridos de Santa Catarina, Adair Horst, Ari Malacarne, Caio Rodrigo, Carla Sabedot, Josiane Panisson e Kariny Fonseca, pelo carinho, aprendizados e por tornar minha estadia bem mais tranquila e agradável.

À CAPES pela concessão da bolsa de estudos.

À Granja Horst por permitir a execução do trabalho em suas instalações.

À empresa Evonik pela doação do aditivo testado.

“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”.

(Albert Einstein)

RESUMO

Objetivou-se avaliar os efeitos da suplementação dietética de ácido guanidinoacético para matrizes suínas e suas leitegadas sobre os parâmetros sanguíneos, desempenho e viabilidade econômica de leitões durante a fase de creche. Um total de 80 matrizes suínas pluríparas de linhagem comercial, de 3ª e 4ª ordem de parto, foram distribuídas entre dois tratamentos dietéticos: dieta controle e suplementada com 0,1% de ácido guanidinoacético. As fêmeas receberam as respectivas dietas durante toda a fase de gestação e lactação, até o desmame. Aos 23 dias de idade, as leitegadas dessas matrizes foram desmamadas e distribuídas em um delineamento em blocos ao acaso, em um arranjo fatorial 2x2, considerando-se as duas dietas para as matrizes (com e sem suplementação de ácido guanidinoacético) e duas dietas para leitões na fase de creche (com e sem suplementação de ácido guanidinoacético), totalizando 4 tratamentos com 6 repetições, sendo a baia com 40 leitões considerada como unidade experimental. Observou-se que a suplementação de ácido guanidinoacético para as matrizes e suas progênes não afetou o desempenho e parâmetros séricos dos leitões na fase de creche ($P>0,05$). Os leitões que receberam a dieta suplementada com o aditivo apresentaram os piores valores nas variáveis econômicas durante o período total ($P<0,05$). A suplementação de ácido guanidinoacético para matrizes suínas e seus leitões não resulta em melhor desempenho produtivo e econômico dos animais até o final da fase de creche.

Palavras-chave: Creatina quinase. Creatinina. Guanidinoacetato.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the effects of guanidinoacetic acid supplementation to sows and their litter on blood parameters, performance and economic viability of piglets at nursery phase. A total of 80 high-prolific mixed-parity sows from 3rd and 4th parity orders were distributed between 2 treatments: control diet and supplemented diet with 0.1% of guanidinoacetic acid. Sows were fed with the dietary treatments during the gestation and lactation phases, until weaning. Piglets were weaned at 23 days of age and then distributed in a randomised block design, in a 2x2 factorial arrangement, considering 2 diets to sows during gestation and lactation (control and supplemented diet with 0.1% of guanidinoacetic acid) and 2 diets to piglets at nursery phase (control and supplemented diet with 0.1% of guanidinoacetic acid). Each treatment consisted of 6 replicates, being the pen with 40 animals considered as experimental unit. Dietary supplementation of guanidinoacetic acid to sows and their litter did not influenced performance and blood parameters of piglets during the nursery phase ($P>0.05$). Piglets fed supplemented diets showed the worst values in economics variables during total period ($P<0.05$). Guanidinoacetic acid supplementation to sows and their litters do not improve performance and economic viability of piglets at nursery phase.

Keywords: Creatine kinase. Creatinine. Guanidinoacetate.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição percentual e nutricional das rações experimentais para as porcas nas fases de gestação e lactação.....	24
Tabela 2 - Composição percentual e nutricional das rações experimentais para os leitões na fase de creche.....	26
Tabela 3 - Custo dos ingredientes utilizados nas rações experimentais.....	28
Tabela 4 - Efeitos da suplementação dietética do ácido guanidinoacético para as matrizes suínas e suas progênes sobre o desempenho dos leitões na fase de creche.....	29
Tabela 5 - Efeitos da suplementação dietética do ácido guanidinoacético para as matrizes suínas e suas progênes sobre as concentrações séricas de creatinina e creatina quinase dos leitões na fase de creche.....	31
Tabela 6 - Efeitos da suplementação do ácido guanidinoacético sobre a avaliação econômica.....	33

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1	Hiperprolifividade e suas implicações sobre a progênie.....	14
2.2	Arginina na nutrição de suínos.....	15
2.3	Creatina e anabolismo proteico.....	18
2.4	Efeitos da suplementação de ácido guanidinoacético.....	20
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	23
3.1	Animais e delineamento experimental.....	23
3.2	Ensaio de desempenho.....	25
3.3	Análise bioquímica do sangue.....	27
3.4	Viabilidade econômica.....	27
3.5	Análise estatística.....	28
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	29
4.1	Ensaio de desempenho.....	29
4.2	Análise bioquímica do sangue.....	31
4.3	Viabilidade econômica.....	32
5	CONCLUSÃO.....	34
	REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

Os programas de seleção genética atuais utilizados na suinocultura buscam fêmeas de alta prolificidade, capazes de produzir leitegadas numerosas, o que tem possibilitado um maior número de animais desmamados/fêmea/ano e, conseqüentemente, um maior número de suínos destinados ao abate. No entanto, esse avanço tem gerado alguns aspectos negativos, como leitões com baixo peso ao nascer e alta variabilidade dentro das leitegadas (WOLF *et al.*, 2008). Nas fases subsequentes ao nascimento, geralmente, esses animais apresentam pior desempenho, com redução no ganho de peso diário, menores pesos ao desmame e na saída de creche, com conseqüente aumento na idade ao abate, para atingirem o peso adequado exigido pelos frigoríficos (GONDRET *et al.*, 2006).

Visando solucionar essas falhas inerentes aos avanços da suinocultura, muitas pesquisas envolvendo a nutrição tanto das fêmeas suínas como das suas leitegadas vêm sendo realizadas, com enfoque nos aditivos nutricionais que visam melhorar o desempenho destes. Dentre estes aditivos, destaca-se o ácido guanidinoacético (AGA) que atua como um composto poupador de arginina, que pode, então, ser utilizada em outras funções no corpo. O maior estoque desse aminoácido no organismo pode promover uma maior vascularização na placenta e glândula mamária de matrizes gestantes e lactantes, através da síntese do óxido nítrico, proporcionando maior transferência de nutrientes para suas progênes e, conseqüentemente, aumentando o peso destes (FONSECA, 2016; MATEO *et al.*, 2008, MOREIRA *et al.*, 2018).

Na nutrição dos leitões, a arginina possui um papel essencial na maximização do desenvolvimento corporal, pois atua diretamente no *turnover* proteico, promovendo um maior anabolismo e atenuando o catabolismo (GOMES; STELLA, 2018; KIM *et al.*, 2004; WU *et al.*, 2007).

O AGA proporciona ainda um maior conteúdo de creatina no fígado e músculos, uma vez que participa da síntese desse composto (LIU *et al.*, 2015; MCBREAIRTY *et al.*, 2015; OSTOJIC *et al.*, 2016). Um maior teor dessa proteína no organismo, pode promover indiretamente um aumento na massa muscular, uma vez que estimula um influxo de água nas células musculares, induzindo a síntese proteica e reduzindo a proteólise (JANICKI; BUZALA, 2013).

Estudos avaliando a utilização do AGA na dieta de suínos são escassos e os resultados têm sido variáveis (HE *et al.*, 2018; JAYARAMAN *et al.*, 2018; TEIXEIRA *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2012). Além disso, ainda não foram analisadas as possíveis implicações do fornecimento desse aditivo para matrizes suínas durante a gestação e lactação e para os leitões desmamados sobre o desenvolvimento destes durante a fase de creche, e se a utilização do AGA nas dietas é uma alternativa economicamente viável para a suinocultura. Portanto, objetivou-se avaliar os efeitos da suplementação dietética de AGA para matrizes suínas e suas leitegadas sobre o desempenho, parâmetros sanguíneos e viabilidade econômica de leitões durante a fase de creche.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Hiperprolificidade e suas implicações sobre a progênie

Na suinocultura, o melhoramento genético, com o uso da seleção e introdução de linhas hiperprolíficas, alcançou enormes ganhos nas últimas décadas em termos de número de leitões nascidos totais, o que tem possibilitado o desmame de mais de 30 animais por fêmea/ano (BEAULIEU *et al.*, 2010), proporcionando uma melhor produtividade e maiores ganhos econômicos.

Apesar dos progressos, a maximização reprodutiva das matrizes suínas tem gerado alguns aspectos indesejáveis, como a maior variabilidade de peso dos leitões ao nascimento, a ocorrência de um maior número de leitões leves e uma maior mortalidade. Isso acontece, pois essas fêmeas ainda não foram selecionadas quanto aos aspectos fisiológicos como maior capacidade uterina e placentária na mesma proporção que a hiperprolificidade (PÈRE; ETIENNE, 2000).

Em condições de nutrição materna adequada, a capacidade funcional da placenta é a principal causa do subdesenvolvimento dos fetos, pois esta forma uma superfície de contato com o endométrio, responsável pela troca de nutrientes, gases respiratórios e produtos do metabolismo entre as circulações materna e fetal (REYNOLDS *et al.*, 2005; WU *et al.*, 2006). A quantidade de substratos transferidos através da placenta está diretamente relacionada com seu tamanho e fluxo sanguíneo, sendo este favorecido por uma maior vascularização e angiogênese (KNOL *et al.*, 2002).

Matrizes que têm uma menor eficiência placentária durante a gestação, apresentam um menor fluxo sanguíneo por feto, reduzindo o suprimento de nutrientes para estes, o que pode afetar a formação de suas fibras musculares, seu desenvolvimento e, conseqüentemente, o peso ao nascer e desempenho pós-natal (GAGNON, 2003). Leitões que nascem mais leves apresentam menores chances de sobrevivência, devido ao menor nível de reservas corporais, maior sensibilidade ao frio e competem com menos sucesso pelo alimento, especialmente durante a lactação. Com isso, apresentam menores taxas de crescimento e conseqüentemente menor peso ao desmame (LAY JÚNIOR *et al.*, 2002; QUINIOU; DAGORN; GAUDRÉ, 2002).

A viabilidade do leitão desmamado é um fator importante para que se obtenha um bom desempenho e, conseqüentemente, uma maior produtividade nas fases subsequentes. Nesse sentido, leitões desmamados com menor peso são produzidos a um custo mais elevado, possuem um maior risco de desenvolver doenças, apresentam maiores taxas de mortalidade e demoram mais tempo para atingirem o peso ao abate exigido pelos frigoríficos (KOKETSU; DIAL, 1998; KUMMER *et al.*, 2009).

Quiniou, Dagorn e Gaudré (2002) observaram que os leitões que nasceram leves demoraram até três semanas a mais para atingir 25 kg, aos 63 dias de idade, do que os nascidos mais pesados. Rehfeldt e Kuhn (2006) avaliaram esse impacto durante a fase de terminação e concluíram que os leitões nascidos leves apresentam um menor peso vivo e menor peso de carcaça aos 182 dias de idade em relação aos leitões médios ou pesados. Snelson (2000) relatou que a diferença de 3 kg entre os leitões no momento do desmame se ampliou para 8 kg, aos 63 dias de vida. Além disso, os leitões que saíram mais leves da fase de creche demoraram até 4 semanas a mais para atingir o peso de abate.

Devido esse efeito multiplicador de pesos entre as fases produtivas, devem ser adotadas estratégias no manejo nutricional das matrizes e de suas progênes. Segundo Flynn *et al.* (2002) e Wu *et al.* (2004), uma forma eficiente na tentativa de minimizar as conseqüências da maximização reprodutiva das porcas sobre a qualidade da leitegada e de melhorar o desempenho pós-natal dos leitões seria modular os padrões de arginina no organismo desses animais, devido sua participação no *turnover* proteico corporal e na síntese de óxido nítrico, um importante regulador da angiogênese e resistência vascular (LIU *et al.*, 2012; WU; MEININGER, 2000).

2.2 Arginina na nutrição de suínos

A arginina, quimicamente denominada como ácido 2-amino-5-guanidinovalérico, é um aminoácido básico, glicogênico, estável em soluções aquosas e classificado como funcional, em virtude do seu envolvimento em vias metabólicas importantes no organismo, servindo de substrato para a síntese de proteína, como intermediário no ciclo da ureia e como precursor na síntese de compostos com grande importância biológica (KIM *et al.*, 2007; WU; MORRIS, 1998; ZALOGA *et al.*, 2004).

Possui quatro átomos de nitrogênio por molécula e devido a essa característica estrutural é o principal carreador de nitrogênio em humanos e animais (WILMORE, 2004).

No organismo, os níveis plasmáticos de arginina são mantidos a partir de fontes exógenas e endógenas, e esta varia de acordo com a espécie, estado nutricional e estágio de desenvolvimento (WU; MORRIS, 1998). Nos suínos, há três sítios de síntese de arginina: as células renais, os enterócitos e os hepatócitos, sendo que em cada um desses sítios existem vias específicas de produção e transporte dos produtos metabolizados (WU *et al.*, 1997).

Nos animais adultos, a síntese ocorre principalmente via eixo intestinal-renal, a partir da glutamina/glutamato e prolina, os quais são convertidos em um intermediário comum, a pirrolina-5-carboxilato, que dará origem à citrulina (REYES *et al.*, 1994; WU; MORRIS, 1998). A citrulina produzida é, então, liberada pelo intestino delgado e transportada através da circulação até os rins, onde será captada e convertida em arginina (DHANAKOTI *et al.*, 1990).

Em suínos jovens, além da via intestinal-renal, ocorre síntese líquida de arginina nos enterócitos, resultante do balanço entre a arginina catabolizada na mucosa intestinal e a absorvida (STOLL *et al.*, 1998). Entretanto, essa síntese líquida decresce consideravelmente a partir do sétimo dia de vida e só a partir do vigésimo dia, aproximadamente, que o organismo dos suínos sintetiza arginina em quantidades satisfatórias, via eixo intestinal-renal (WU *et al.*, 1997).

A arginina pode ser sintetizada também no tecido hepático a partir do ciclo da ureia, porém devido à alta atividade da enzima arginase, todo o estoque produzido é rapidamente hidrolisado em ureia e ornitina, não havendo, portanto, síntese líquida desse aminoácido (FILHO; ZILBERSTEIN, 2000; WU *et al.*, 2000).

Apesar de ser produzida em pequenas quantidades, a arginina é um dos aminoácidos mais versáteis nas células animais e exerce papel crucial em quase todas funções orgânicas do corpo (WU; MEININGER, 2002). Assim, quando catabolizada dá origem a vários produtos, como o óxido nítrico, glutamato, creatina e poliaminas, que atuam na regulação de processos celulares-chave.

Em estudos com suínos, são relatados diversos efeitos da suplementação dietética da arginina sobre o desempenho produtivo e reprodutivo. Gao *et al.* (2012) e Che *et al.* (2013), observaram um maior número de nascidos vivos e um maior peso da leitegada ao nascer com o fornecimento de 1% de arginina na dieta de matrizes

gestantes em comparação com o grupo controle. Os autores atribuíram esses resultados à participação desse aminoácido sobre a regulação do desenvolvimento vascular e angiogênese, por meio da síntese do óxido nítrico, que atua como um vasodilatador, aumentando o fluxo sanguíneo placentário e, conseqüentemente, a transferência de nutrientes e oxigênio da mãe para o feto (BIRD; ZHANG; MAGNESS, 2003; LIU *et al.*, 2012). Esse maior aporte nutricional influencia positivamente a formação das células musculares fetais, podendo ter implicações importantes para o crescimento pós-natal e composição da carcaça (BÉRARD; BEE, 2010). Garbossa *et al.* (2015), ao fornecerem 1% de arginina na dieta de matrizes suínas dos 25 a 53 dias de gestação, observaram um maior diâmetro das fibras musculares da progênie ao nascimento e um melhor desempenho durante a fase de creche, em comparação com o grupo controle.

Na nutrição de matrizes lactantes, a suplementação de arginina pode melhorar o fluxo sanguíneo e o aporte de nutrientes à glândula mamária, devido à maior síntese de óxido nítrico nas células endoteliais dos vasos sanguíneos (WU; MEININGER, 2002). O tecido mamário de fêmeas suínas demanda grandes quantidades de arginina, mas seu percentual no leite é relativamente pequeno, geralmente menor que 0,7%, suprimindo menos de 40% do total requerido diariamente pelos leitões dos 7 aos 20 dias de vida, período em que esse aminoácido é considerado essencial (TROTIER; SHIPLEY; EASTER, 1997; WU, KNABE; KIM, 2004). Isso ocorre, pois a glândula mamária converte arginina em prolina e glutamina, que estão presentes em altas concentrações no leite (O'QUINN; KNABE; WU, 2002).

Mateo *et al.* (2008) observaram que a suplementação de 1% de arginina para fêmeas suínas durante a lactação proporcionou um maior conteúdo de aminoácidos totais presentes no leite, peso médio dos leitões mais elevado aos 7, 14 e 21 dias de idade e ganho médio diário superior no período total, apresentando uma diferença, em média, de 20 g/dia a mais do que o grupo controle, ou seja, 420 g durante o período lactacional. Zhu *et al.* (2016), ao suplementarem 0, 0,5 e 1% de arginina na dieta de porcas lactantes, relataram que o fornecimento de 1% do aminoácido propiciou maior ganho médio diário da progênie no período total em relação ao grupo controle e atribuíram esse resultado às maiores concentrações de arginina livre e óxido nítrico presentes no plasma sanguíneo das matrizes suplementadas. Entretanto, Dallanora *et al.* (2016) afirmaram que a suplementação dietética de 1% de arginina para matrizes suínas na lactação não teve efeito sobre o

desempenho e sobrevivência da leitegada e não influenciou o conteúdo de aminoácidos do leite.

Na nutrição dos leitões, a arginina é de fundamental importância para a maximização do desenvolvimento corporal (FLYNN *et al.*, 2002). Em decorrência das rápidas taxas de crescimento, esses animais apresentam elevada exigência desse aminoácido, contudo, sua disponibilidade no organismo dos leitões é reduzida, pois a síntese endógena, muitas vezes, não é capaz de atender suas exigências, o que pode comprometer seu desempenho.

Kim *et al.* (2004) afirmaram que a suplementação de arginina para leitões dos 7 aos 21 dias de idade proporcionou maior ganho de peso diário e peso ao desmame até 32% maior que o grupo controle. Wu *et al.* (2007) ao avaliarem o fornecimento de 0, 0,2 e 0,4% de arginina na dieta de leitões, relataram um aumento no ganho de peso dos animais e atribuíram esse resultado às maiores concentrações plasmáticas de arginina observadas nos leitões suplementados. Os efeitos da arginina sobre o desempenho desses animais estão relacionados com sua participação no *turnover* proteico, promovendo um maior anabolismo e atenuando o catabolismo, e na síntese de creatina, um composto que atua diretamente no metabolismo muscular (CUI *et al.*, 1999).

2.3 Creatina e anabolismo proteico

A creatina, também conhecida como ácido α -metil guanidino acético, é um composto guanidino que apresenta carga positiva ao pH fisiológico e peso molecular de $131 \times 10^3 \text{ Da}$ (ANDRES *et al.*, 2008; JANICKI; BUZALA, 2013; ORSENIGO *et al.*, 2005). É obtida por meio da dieta, sobretudo nos alimentos de origem animal, e pode ser sintetizada endogenamente em diversos órgãos, principalmente nos rins, a partir da atividade catalítica da enzima arginina:glicina amidinotransferase (AGAT), que transfere reversivelmente um grupo amidino da arginina para a glicina, formando a ornitina e o AGA. Este é transportado por meio da corrente sanguínea para o fígado, onde recebe um grupo metil da S-adenosilmetionina, formando, então, a creatina (ANDRES *et al.*, 2008; DILGER *et al.*, 2013; GULANO *et al.*, 2010; JANICKI; BUZALA, 2013).

As moléculas de creatina, de origem endógena e exógena, entram na circulação por difusão, são transportadas para o meio intracelular por transportadores

específicos e entram nas células por meio de uma proteína dependente de Na⁺ e Cl⁻. Cerca de 95% da creatina total são encontrados no músculo esquelético e os 5% restantes se distribuem entre o encéfalo, fígado, rins e testículos (ESSER, 2015). Uma vez dentro da célula, parte da creatina disponível, cerca de 60 a 70%, é fosforilada através da ação da enzima creatina quinase, que transfere o fosfato de uma molécula de adenosina trifosfato (ATP) para a creatina, produzindo adenosina difosfato (ADP) e fosfocreatina, que é incapaz de passar pela membrana celular, mantendo assim, a creatina dentro da célula (BROSNAN *et al.*, 2011; VERHOEVEN *et al.*, 2005).

Durante o trabalho muscular, a enzima creatina quinase transfere o grupo fosfato da fosfocreatina para o ADP, resultando na síntese de creatina e ATP, que é usado pelas proteínas musculares para gerar força de contração (JANICKI; BUZALA, 2013). Esse sistema previne o aumento da concentração de ADP e a acidificação dos músculos, e sem o seu adequado funcionamento, ocorre pouco ou nenhum crescimento muscular.

Além de atuar no metabolismo muscular energético, a creatina promove ainda um aumento na massa muscular, pois estimula um influxo de água nas células musculares, induzindo uma maior síntese proteica e reduzindo a proteólise (JANICKI; BUZALA, 2013). Dangott *et al.* (2000) relataram que a adição dessa proteína em células musculares esqueléticas incubadas, elevou a síntese de miosina *in vitro* e atribuíram este resultado às maiores taxas de hidratação celular.

Devido sua importância no metabolismo e desenvolvimento muscular, os níveis de creatina devem ser regulados de forma que não falte no organismo, mas também não interfira em outras necessidades metabólicas envolvendo seus aminoácidos constituintes. Em geral, as dietas de suínos não possuem proteínas de origem animal ou possuem uma quantidade reduzida, portanto, podem ser deficientes em creatina. Além disso, cerca de 1,7% do pool dessa molécula é irreversivelmente convertida em creatinina diariamente e, posteriormente, excretada pela urina (JANICKI; BUZALA, 2013; TERJUNG *et al.* 2000). Leitões possuem uma exigência por creatina ainda maior do que os suínos adultos, pois além das perdas em creatinina, é necessário também o fornecimento dessa molécula para os tecidos em crescimento (BROSNAN *et al.*, 2009). Portanto, sua suplementação ou de seu precursor, o AGA, nas dietas desses animais muitas vezes se torna necessária.

Maddock *et al.* (2002) ao fornecerem 25g/dia de creatina na ração de suínos em terminação, observaram um maior peso ao abate em relação ao grupo

controle. O mesmo foi relatado por Young *et al.* (2005), que ao avaliarem a utilização de 12,5; 25 e 50 g de creatina para suínos em terminação durante 5 dias antes do abate, observaram que a suplementação levou a um aumento de 1,91; 1,48 e 2,53 kg, respectivamente, no peso corporal dos animais em relação ao grupo controle, confirmando sua atuação como melhorador de desempenho.

No organismo, as maiores concentrações de creatina obtidas pela sua suplementação ou do AGA, podem ainda reduzir a atividade da enzima AGAT. Logo, a produção endógena de creatina é inibida e os aminoácidos arginina e glicina, envolvidos na sua síntese, são poupados e podem ser utilizados em outras funções no organismo (WYSS; KADDURAH-DAOUK, 2000).

Quando comparados, a utilização do AGA se torna mais vantajosa do que a creatina, devido sua maior estabilidade, eficiência e menor custo (GASTNER; KRIMMER, 2007; MCBREAIRTY *et al.*, 2015; OSTOJIC *et al.* 2016).

2.4 Efeitos da suplementação de ácido guanidinoacético

O AGA, também denominado como glicociamina ou guanidinoacetato, é classificado pelo European Food Safety Authority (2009) como um aditivo nutricional, dentro do grupo funcional “aminoácidos, seus sais e análogos”. É uma substância de interesse na nutrição de animais e humanos, pois ocorre naturalmente no corpo, é benéfico fisiologicamente, além de ser livre de propriedades mutagênicas e genotóxicas (OSTOJIC, 2016).

No organismo, a síntese do AGA ocorre predominantemente nos rins, a partir dos aminoácidos arginina e glicina (LIU *et al.*, 2015). Quando suplementado na dieta, é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal, sendo transportado da corrente sanguínea para o fígado, onde participa da síntese da creatina (DILGER *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2012).

Em suínos, a suplementação de 0,1% de AGA proporcionou um aumento de 7,14%, 50% e 32,4% de creatina, fosfocreatina e ATP no músculo, respectivamente, em comparação com a dieta controle (LIU *et al.*, 2015).

Comparando a suplementação dietética de creatina e AGA em suínos, Mcbreairty *et al.* (2015) observaram que ambos aumentaram significativamente os teores de creatina no fígado. No entanto, o conteúdo hepático desta foi duas vezes maior com a suplementação do AGA. Nos músculos, apenas o AGA diferiu do grupo

controle ($P < 0,05$), aumentando em 20% o teor de creatina. De acordo com esse estudo, a suplementação de AGA foi mais efetiva do que a creatina em aumentar sua própria concentração no organismo. Isso pode ser explicado pelo mecanismo de transporte dessas moléculas no organismo, uma vez que a creatina necessita de um transportador específico (SLC6A8), enquanto o AGA pode ser transportado por diferentes mecanismos (SLC6A8, SLC6A6, GAT2, difusão). Além disso, o AGA é completamente, ou próximo a totalidade, metilado pelos tecidos para formar creatina (OSTOJIC *et al.* 2016).

A suplementação de creatina, em comparação com o AGA, apresenta ainda algumas desvantagens, pois não possui uma estabilidade tão pronunciada em solução aquosa. Isso é um problema, principalmente em soluções ácidas, como o suco gástrico, visto que um baixo pH e temperaturas elevadas favorecem a conversão e perda da creatina em creatinina (GASTNER; KRIMMER, 2007). Em contraste, o AGA apresenta uma elevada estabilidade, mesmo em soluções ácidas, sendo utilizado na síntese de creatina apenas após ser absorvido pelas células hepáticas (GASTNER; KRIMMER, 2007).

A adição dietética do AGA, promove ainda uma redução na concentração e atividade da enzima AGAT, por meio de um feedback negativo causado pelo maior aporte de creatina. Portanto, os compostos envolvidos na sua síntese são poupados, proporcionando uma maior disponibilidade de arginina e glicina no organismo. A maior quantidade disponível de arginina pode promover uma maior vasodilatação e angiogênese placentária nas matrizes gestantes, favorecendo o fornecimento de nutrientes e oxigênio para os fetos e, conseqüentemente, melhorando o peso ao nascer destes. Contudo, ainda não foram realizados estudos para confirmar esses possíveis efeitos da utilização de AGA na nutrição de matrizes durante a gestação. As maiores concentrações de arginina, promovida pelo fornecimento de AGA, podem ainda melhorar o desempenho dos leitões ao promover uma maior síntese proteica (WYSS; KADDURAH-DAOUK, 2000).

Ao analisarem os efeitos da adição dietética de AGA em suínos, Liu *et al.* (2015) e He *et al.* (2018) observaram que a expressão da enzima AGAT nos rins e fígado, respectivamente, reduziu significativamente em comparação com a dieta controle. No entanto, em ambos os estudos não foram avaliadas as implicações desse feedback negativo sobre as concentrações de arginina no organismo desses animais. Teixeira *et al.* (2017) ao avaliarem a adição de diferentes níveis de AGA (0; 0,05; 0,10;

0,15; 0,20%) na dieta de leitões durante a fase de creche, não observaram diferenças significativas sobre o desempenho e parâmetros séricos de creatinina e creatina quinase desses animais.

He *et al.* (2018) relataram que a suplementação 0; 0,03; 0,06; 0,09 e 0,12% de AGA para suínos nas fases de crescimento e terminação não ocasionou diferenças sobre o desempenho e características de carcaça. No entanto, Jayaraman *et al.* (2018), ao fornecerem 0; 0,08 e 0,12% de AGA na dieta de suínos do desmame até a terminação, observaram um maior ganho de peso e eficiência alimentar em todas as fases e no período total, além de um maior rendimento de carne magra e uma menor espessura de toucinho com o maior nível de inclusão do AGA.

3 MATERIAL E MÉTODOS

O experimento foi conduzido em uma granja comercial, localizada no município de Xanxerê, Santa Catarina, no período de dezembro de 2017 a maio de 2018.

Todos os métodos envolvendo manipulação de animais foram realizados de acordo com os regulamentos aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais/ Universidade Federal do Ceará (CEUA - UFC).

3.1 Animais e delineamento experimental

Inicialmente, 80 matrizes suínas pluríparas (3^a e 4^a ordem de parto) de uma linhagem comercial hiperprolíficas (Landrace x Large White), foram selecionadas, considerando-se o peso corporal e a espessura de toucinho. Após 24h da realização da inseminação, as porcas foram distribuídas ao acaso entre dois tratamentos dietéticos: ração controle e ração suplementada com 0,1% de AGA.

As matrizes foram alojadas em um galpão de alvenaria, em gaiolas individuais contendo comedouro e bebedouro. Após os 110 dias de gestação, as fêmeas foram transferidas para o galpão de maternidade, sendo este provido de celas parideiras, contendo escamoteador com fonte de calor para manutenção da temperatura ideal para os leitões.

As dietas fornecidas (Tabela 1) foram formuladas considerando-se as exigências nutricionais das porcas em gestação e lactação, de acordo com as recomendações contidas no manual da linhagem e os valores da composição química dos alimentos de acordo com Rostagno *et al.* (2017).

O manejo alimentar das matrizes foi de 2,2 kg até os 45 dias de gestação, 2,1 kg dos 46 aos 80 dias de gestação, 2,75 kg dos 81 aos 113 dias de gestação e 2 kg dos 113 dias de gestação até o parto. Após o parto, as fêmeas foram submetidas a um regime de alimentação gradual para estimular um aumento da ingestão alimentar, começando com 2 kg no primeiro dia e atingindo 6 kg no 5^o dia pós-parto, aumentando-se 1 kg por dia. Posteriormente, as porcas foram alimentadas diariamente com 2 kg + 0,5 kg por leitão. A água foi fornecida à vontade durante todo o período experimental.

Tabela 1 - Composição percentual e nutricional das rações para as porcas nas fases de gestação e lactação (ração controle, %)

Ingredientes	Gestação	Lactação
Milho grão	79,51	63,14
Farelo de soja	15,13	26,54
Farinha de vísceras e ossos suínos	1,50	2,43
Óleo de soja	0,50	4,49
Fosfato bicálcico	0,88	0,39
Calcário calcítico	0,99	0,96
Sal comum	0,53	0,46
L-Lisina	0,10	0,47
DL-Metionina	0,00	0,17
L-Treonina	0,02	0,13
Cloreto de colina, 60%	0,14	0,12
Suplemento mineral-vitamínico ¹	0,70	0,70
Total	100,00	100,00
Composição nutricional		
Energia metabolizável (Kcal/kg)	3231,00	3450,00
Proteína bruta (%)	13,90	19,00
Extrato etéreo (%)	3,80	7,50
Cálcio total (%)	0,70	0,80
Fósforo disponível (%)	0,50	0,50
Sódio (%)	0,20	0,20
Lisina digestível (%)	0,70	1,20
Metionina digestível (%)	0,20	0,40
Treonina digestível (%)	0,50	0,80
Triptofano digestível (%)	0,10	0,20
Isoleucina digestível (%)	0,60	0,80
Arginina digestível (%)	0,90	1,20
Valina digestível (%)	0,70	0,90

¹Suplemento vitamínico-mineral: vitamina A (1.500.000 UI/kg), vitamina D (226.667 UI/kg), vitamina E (6.667 UI/kg), vitamina K3 (333,30 mg/kg), vitamina B1 (333,30 mg/kg), vitamina B2 (1.167 mg/kg), vitamina B6 (416,60 mg/kg), vitamina B12 (5.333,30 mg/kg), niacina (6.000 mg/kg), ácido pantotênico (3.333,30 mg/kg), ácido fólico (400mg/kg), biotina (32 mg/kg), manganês (8.333,30 mg/kg), zinco (18,33 g/kg), ferro (13,33 g/kg), cobre (2.333,30 mg/kg), iodo (266,70 mg/kg), selênio (100 mg/kg), cromo quelado (100 mg/kg).

Aos 23 dias de idade, as leitegadas dessas fêmeas foram desmamadas, pesadas e a partir dos tratamentos dietéticos iniciais, os leitões foram, então, distribuídos em um delineamento em blocos ao acaso, em um arranjo fatorial 2x2, considerando as duas dietas para as matrizes na gestação e lactação (com e sem suplementação dietética de 0,1% AGA) e duas dietas para leitões na fase de creche (com e sem suplementação dietética de 0,1% AGA), totalizando 4 tratamentos com 6 repetições cada, sendo a baía com 40 leitões considerada como unidade experimental. O critério adotado para a formação dos blocos foi o peso inicial dos

animais, com peso médio dos leitões leves e pesados de $4,9 \pm 0,2$ kg e $6,8 \pm 0,3$ kg, respectivamente.

Na creche, os leitões foram alojados em um galpão de alvenaria, com pé-direito de 3,0m, equipado com um sistema de controle automático de temperatura e umidade, visando o máximo conforto térmico dos animais. O galpão era composto por 60 baias coletivas, com capacidade máxima de 50 animais cada, sendo estas providas de comedouros automáticos e bebedouros tipo chupeta.

3.2 Ensaio de desempenho

Durante o período experimental, água e ração foram disponibilizadas à vontade para os leitões. As rações (Tabela 2) foram formuladas considerando-se os valores da composição química dos alimentos e as exigências nutricionais dos leitões nas fases pré-inicial I (23 a 28 dias de idade), pré-inicial II (29 a 36 dias de idade), inicial I (37 a 53 dias de idade) e inicial II (54 a 63 dias de idade), de acordo com recomendações de Rostagno *et al.* (2017).

No início do experimento e ao final de cada fase (28, 36, 53 e 63 dias de idade), os leitões foram pesados, bem como a quantidade de ração fornecida e as sobras coletadas diariamente. A partir dos dados obtidos, foram analisadas as variáveis de desempenho quanto ao consumo diário de ração, ganho diário de peso e conversão alimentar.

Tabela 2 - Composição percentual e nutricional das rações experimentais para os leitões na fase de creche (ração controle, %)

Ingredientes	Pré-inicial I	Pré-inicial II	Inicial I	Inicial II
Milho grão	30,88	38,89	46,06	54,74
Farelo de soja	22,60	23,20	27,70	29,00
Farinha de carne	5,00	5,00	5,00	2,65
Farelo de bolacha	7,00	7,00	5,00	3,00
Óleo de soja	4,90	4,60	4,70	5,00
Fosfato bicálcico	0,50	0,46	0,70	1,00
Calcário calcítico	0,20	0,34	0,30	0,90
Sal comum	0,00	0,08	0,34	0,47
L-Lisina	0,57	0,65	0,64	0,64
DL-Metionina	0,28	0,26	0,24	0,22
L-Triptofano	0,18	0,20	0,19	0,17
L-Treonina	0,13	0,16	0,17	0,17
Cloreto de colina, 60%	0,06	0,06	0,06	0,04
Concentrado lácteo RSPI ¹	25,70	17,1	0,00	0,00
Concentrado lácteo RSI ²	0,00	0,00	6,90	0,00
Suplemento mineral-vitamínico ³	2,00	2,00	2,00	2,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00
Composição nutricional				
Energia metabolizável (Kcal/kg)	3500,00	3450,00	3450,00	3430,00
Proteína bruta (%)	22,76	22,33	21,62	20,21
Extrato etéreo (%)	7,80	7,82	8,11	8,19
Cálcio total (%)	0,80	0,85	0,85	0,85
Fósforo disponível (%)	0,75	0,72	0,72	0,65
Sódio (%)	0,32	0,27	0,25	0,23
Lisina digestível (%)	1,69	1,63	1,51	1,39
Metionina digestível (%)	0,55	0,55	0,53	0,48
Treonina digestível (%)	1,08	1,04	0,97	0,90
Triptofano digestível (%)	0,33	0,32	0,30	0,28
Isoleucina digestível (%)	0,93	0,90	0,88	0,82
Arginina digestível (%)	1,38	1,37	1,38	1,30
Valina digestível (%)	1,12	1,08	1,00	0,93
Leucina digestível (%)	1,85	1,82	1,74	1,66

¹Concentrado lácteo para ração pré-inicial (21,64% de proteína bruta). ²Concentrado lácteo para ração inicial 1 (12% de proteína bruta). ³Suplemento vitamínico e mineral – quantidade por kg de produto: Vitamina A (min) 1.400.000 UI, Vitamina D3 (min) 238.000 UI, Vitamina E (min) 5.600 UI, Tiamina (B1) (min) 220 mg, Riboflavina (B2) (min) 700 mg, Piridoxina (B6) (min) 280 mg, Vitamina B12 (min) 2.800 mcg, Vitamina K3 (min) 560 mg, Biotina (min) 14 mg, Niacina (min) 4.200 mg, Pantotenato de Cálcio (min) 2.100 mg, Ácido Fólico (min) 119 mg, Colina (min) 21 g, Cobre (min) 24 g, Cobalto (min) 100 mg, Ferro (min) 12 g, Manganês (min) 5.500 mg, Zinco (min) 24 g, Iodo (min) 200 mg, Selênio (min) 42 mg, Lisina (min) 160 g, Metionina (min) 29 g e Colistina 8000 mg.

3.3 Análise bioquímica do sangue

Para avaliação dos parâmetros sanguíneos, amostras de sangue foram coletadas em três animais por unidade experimental, com base no peso médio dos leitões de cada repetição, aos 23, 36 e 63 dias de idade.

Foram coletados 5 ml de sangue em cada animal por acesso a veia jugular, utilizando-se agulhas 38x0,9mm e tubos Vacutainer® sem anticoagulante. Após a coleta, as amostras foram centrifugadas a 3.000 RPM durante 10 minutos e o soro obtido foi congelado a -20°C e, posteriormente, utilizado para determinação dos teores de creatinina e creatina quinase.

As análises bioquímicas foram realizadas mediante processo enzimático-colorimétrico, utilizando-se kits comerciais (Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa, MG, Brasil) e um analisador semiautomático (espectrofotômetro BIO-2000, Bioplus®, São Paulo, SP, Brasil).

3.4 Viabilidade econômica

A viabilidade econômica da suplementação do AGA nas rações foi determinada a partir do desempenho dos animais e custo da ração, calculada com base nos preços dos ingredientes, em valores praticados no mês de abril de 2018, no estado de Santa Catarina (Tabela 3).

O custo médio da ração por quilograma de peso vivo foi calculado em função do consumo e ganho de peso dos animais e do custo dos ingredientes da ração. A partir do custo médio da ração por peso vivo, foi calculado o índice de eficiência econômica (IEE) e índice de custo médio da ração consumida (IC), de acordo com as equações de Fialho *et al.* (1992), onde:

$$IEE = \frac{MCe}{CTei} * 100 \qquad IC = \frac{CTei}{MCe} * 100$$

Em que: Mcei = menor custo da ração por quilograma ganho observado entre tratamentos; Ctei = custo do tratamento i considerado.

Tabela 3 - Custo dos ingredientes utilizados nas rações experimentais

Ingredientes	Custo (R\$/kg) ¹
Milho grão	0,60
Farelo de soja	1,26
Farinha de carne	0,85
Farelo de bolacha	0,65
Óleo de soja	2,50
Fosfato bicálcico	1,90
Calcário	0,15
Sal comum	0,08
L-Lisina HCL	6,55
DL-Metionina	10,24
L-Triptofano	43,87
L-Treonina	7,70
Cloreto de colina, 60%	8,13
Concentrado lácteo RSPI	5,98
Concentrado lácteo RSI	4,50
Suplemento mineral-vitamínico	16,03
Ácido guanidinoacético	25,90

¹ Valores dos ingredientes no mês de abril de 2018, em Santa Catarina.

3.5 Análise estatística

Os dados de desempenho, avaliação bioquímica do sangue e viabilidade econômica foram submetidos à análise de variância pelo procedimento GLM (General Linear Models), e as médias comparadas pelo teste de Tukey, a 5% de probabilidade, pelo programa Statistical Analysis System (SAS - University Edition), onde foram avaliados os períodos I (23 a 28 dias de idade), II (23 a 36 dias de idade), III (23 a 53 dias de idade) e total (23 a 63 dias de idade).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Ensaio de desempenho

Nos períodos avaliados não foram observados efeitos ($P>0,05$) da interação entre a suplementação do AGA para as matrizes suínas durante as fases de gestação e lactação e a suplementação para suas progênes sobre as variáveis de desempenho dos leitões durante a fase de creche (Tabela 4). Também não foram observadas diferenças significativas ($P>0,05$) para os efeitos isolados.

Tabela 4 - Efeitos da suplementação dietética do ácido guanidinoacético para as matrizes suínas e suas progênes sobre o desempenho dos leitões na fase de creche

Variáveis ¹	Sup. Matriz (SM) ²		Sup. Leitão (SL) ⁴		CV (%) ⁵	<i>p</i> -valor		
	0% AGA ³	0,1% AGA	0% AGA	0,1% AGA		SM	SL	SMxSL ⁶
Período I (23 a 28 dias de idade)								
CDR, kg	0,173	0,183	0,177	0,179	10,82	0,1182	0,9891	0,3672
GDP, kg	0,103	0,107	0,098	0,110	11,16	0,9113	0,1912	0,2366
CA	1,80	1,76	1,81	1,74	11,47	0,5441	0,4665	0,1075
Período II (23 a 36 dias de idade)								
CDR, kg	0,266	0,282	0,271	0,277	8,05	0,5467	0,5822	0,3464
GDP, kg	0,207	0,215	0,214	0,208	9,83	0,5835	0,4856	0,4040
CA	1,33	1,37	1,34	1,36	9,63	0,1460	0,6982	0,5370
Período III (23 a 53 dias de idade)								
CDR, kg	0,429	0,448	0,440	0,437	4,92	0,2251	0,2292	0,2502
GDP, kg	0,328	0,340	0,346	0,323	5,91	0,5667	0,1409	0,6913
CA	1,31	1,32	1,29	1,34	4,09	0,5713	0,4688	0,6334
Período total (23 a 63 dias de idade)								
CDR, kg	0,547	0,569	0,558	0,559	4,99	0,5019	0,7097	0,1783
GDP, kg	0,410	0,425	0,425	0,410	4,33	0,4424	0,8996	0,3644
CA	1,34	1,36	1,33	1,37	3,72	0,1733	0,6791	0,6013

¹CDR: consumo diário de ração. GDP: ganho diário de peso. CA: conversão alimentar; ²Suplementação de AGA para as matrizes nas fases de gestação e lactação; ³Ácido guanidinoacético; ⁴Suplementação de AGA para os leitões na fase de creche; ⁵Coeficiente de variação; ⁶Interação da suplementação de AGA para matrizes e leitões; Médias seguidas de letras diferentes na mesma linha diferem entre si pelo teste de Tukey ($P<0,05$).

Os efeitos da suplementação dietética do AGA para porcas gestantes e lactantes sobre suas progênes ainda não foram elucidados na literatura. Sabe-se que quando fornecido na dieta, o AGA é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal, sendo transportado até o fígado, onde recebe um grupo metil da S-adenosilmetionina, formando, então, a creatina (DILGER *et al.*, 2013; GULANO *et al.*, 2010; JANICKI; BUZALA, 2013). O maior aporte dessa proteína no organismo, promove um feedback negativo sobre a enzima arginina-glicina-amidino transferase, inibindo a síntese endógena do AGA e, conseqüentemente, a utilização de seus precursores, os aminoácidos arginina e glicina (BAKER, 2009; WYSS; KADDURAH-DAOUK, 2000). Tendo em vista isso, esperava-se que a suplementação do AGA na dieta das porcas durante a gestação e lactação afetasse positivamente o desempenho de suas progênes devido ao maior aporte de arginina disponível no organismo dessas fêmeas, que poderia favorecer síntese de óxido nítrico, e portanto, a transferência de nutrientes para os leitões através da placenta e glândula mamaria.

No presente estudo, a ausência de efeitos significativos do fornecimento do AGA para as porcas sobre o desempenho dos leitões é justificada, pois mesmo com o uso de forma correta dos aditivos, existem grandes dificuldades em se garantir os efeitos esperados sobre a progênie, a partir da suplementação das matrizes, devido à variabilidade individual de absorção, transporte e utilização dos nutrientes no organismo (WU *et al.*, 2004).

Na nutrição dos leitões, a maior disponibilidade de arginina e creatina a partir do fornecimento do AGA pode favorecer a maximização do desempenho desses animais, pois esses compostos atuam promovendo um maior anabolismo proteico. No entanto, no presente estudo, não foram observadas diferenças significativas sobre o CDR, GDP e CA dos leitões, corroborando com Teixeira *et al.* (2017), que também não verificaram efeitos da suplementação do AGA durante a fase de creche sobre o desempenho dos animais. Entretanto, os dados obtidos diferem dos relatados por Jayaraman *et al.* (2018), que ao fornecerem AGA na dieta de suínos do desmame até a terminação, observaram um maior GDP e eficiência alimentar durante as fases inicial, crescimento, terminação e no período total (30 a 180 dias de idade).

A falta de resultados mais evidentes da suplementação dietética de AGA sobre o ganho de peso e conversão alimentar dos animais no presente estudo pode ter ocorrido em virtude das dietas fornecidas aos leitões durante a fase de creche atenderem às suas exigências de arginina, uma vez que as rações continham

ingredientes com elevado teor desse aminoácido, como a farinha de carne e os concentrados lácteos. Além disso, não foram observadas diferenças sobre o consumo de ração dos leitões, pois o AGA não possui propriedades palatilizantes, capazes de estimular uma maior ingestão pelos animais.

4.2 Análise bioquímica do sangue

Os valores dos parâmetros séricos de creatinina e creatina quinase dos leitões aos 23, 36 e 63 dias de idade não foram influenciados ($P>0,05$) pela interação entre a suplementação de AGA para as matrizes e leitões. Também não foram observadas diferenças significativas ($P>0,05$) para os fatores isolados (Tabela 5).

Tabela 5 - Efeitos da suplementação dietética do ácido guanidinoacético para fêmeas suínas e leitões sobre as concentrações séricas de creatinina e creatina quinase dos leitões na fase de creche

Variáveis	Sup. Matriz (SM) ¹		Sup. Leitão (SL) ³		CV (%) ⁴	<i>p</i> -valor		
	0% AGA ²	0,1% AGA	0% AGA	0,1% AGA		SM	SL	SMxSL ⁵
23 dias de idade								
Creatinina, mg/DI	1,13	1,13	1,12	1,16	3,87	0,7479	0,2742	0,4938
Creatina quinase, UI/L	3,57	3,62	3,61	3,66	2,21	0,5793	0,1362	0,2956
36 dias de idade								
Creatinina, mg/dL	1,33	1,34	1,32	1,36	3,79	0,6572	0,3809	0,5738
Creatina quinase, UI/L	5,76	5,86	5,75	5,83	3,57	0,2683	0,2330	0,8120
63 dias de idade								
Creatinina, mg/dL	1,45	1,48	1,46	1,50	3,90	0,8755	0,362	0,8630
Creatina quinase, UI/L	6,82	6,83	6,80	6,88	2,64	0,7363	0,212	0,9096

¹Suplementação de AGA para as matrizes nas fases de gestação e lactação; ²Ácido guanidinoacético; ³Suplementação de AGA para os leitões na fase de creche; ⁴Coeficiente de variação; ⁵Interação da suplementação de AGA para matrizes e leitões; Médias seguidas de letras diferentes na mesma linha diferem entre si pelo teste de Tukey ($P<0,05$).

Em relação aos parâmetros sanguíneos, observou-se que os valores encontram-se dentro da faixa de normalidade para suínos, que são de 1,0 a 2,7 mg/dL e 2,4 a 22,5 UI/L para creatinina e creatina quinase, respectivamente (KANEKO *et al.*, 1997; MEYER; HARVERY, 2004). A concentração de creatinina no sangue é utilizada,

principalmente, para a avaliação da função renal. Portanto, como os níveis de creatinina no sangue dos leitões estão dentro dos valores recomendados, pode-se afirmar que as funções renais não foram comprometidas com a suplementação dietética de 0,1% AGA.

Além de refletir as condições de saúde, as concentrações dos parâmetros bioquímicos do sangue podem também ser usadas como indicativo do desempenho produtivo dos animais (ROTAVA *et al.*, 2008). O teor de creatinina é altamente correlacionado com o peso e a quantidade de massa corporal magra dos suínos (CAMERON *et al.*, 2003). Portanto, o uso de dietas com substâncias que aumentem a deposição proteica podem levar ao aumento da creatinina no sangue desses animais. Uma outra molécula frequentemente descrita como um importante marcador muscular indireto é a creatina quinase (FOSCHIN *et al.*, 2007). Indivíduos que possuem maiores massas musculares, geralmente apresentam maiores concentrações sanguíneas de creatina quinase total em repouso (BRANCACCIO *et al.*, 2007).

A ausência de diferenças significativas da suplementação de AGA sobre os teores de creatinina e creatina quinase, no presente estudo, podem ter ocorrido, pois também não houve diferença no desempenho dos animais. Os resultados obtidos estão de acordo com Teixeira *et al.* (2017), que também não observaram efeitos significativos sobre as concentrações desses metabólitos ao suplementar níveis de até 0,2% AGA para leitões na fase de creche. Os autores atribuíram os resultados à ausência de diferenças no ganho de peso dos animais e à faixa de atividade máxima da enzima creatina quinase, que está relacionada com o pico do anabolismo proteico, que ocorre entre 11 e 28 semanas de vida dos suínos. He *et al.* (2018) ao avaliarem a utilização de AGA nas dietas de suínos nas fases de crescimento e terminação, também verificaram que não houve diferenças significativas nas concentrações de creatinina e creatina quinase no soro sanguíneo dos animais.

4.3 Viabilidade econômica

Nos períodos III (23 a 53 dias) e total (23 a 63 dias), observou-se efeito ($P < 0,05$) do fornecimento de AGA para os leitões durante a fase de creche sobre o custo médio, índice de eficiência econômica e índice de custo (Tabela 6).

Tabela 6 - Efeitos da suplementação do ácido guanidinoacético sobre a avaliação econômica

Variáveis ¹	Sup. Matriz (SM) ²		Sup. Leitão (SL) ⁴		CV (%) ⁵	<i>p</i> -valor		
	0% AGA ³	0,1% AGA	0% AGA	0,1% AGA		SM	SL	SMxSL ⁶
Período I (23 a 28 dias de idade)								
CM (R\$/Kg)	1,44	1,49	1,54	1,39	14,95	0,9549	0,0977	0,1741
IEE (%)	94,92	95,10	90,03	100,00	12,71	0,4309	0,0656	0,2046
IC (%)	107,22	103,47	110,78	100,00	14,95	0,9549	0,0977	0,1741
Período II (23 a 36 dias de idade)								
CM (R\$/Kg)	3,13	3,19	3,05	3,27	7,59	0,1391	0,0533	0,8517
IEE (%)	97,93	96,26	100,00	94,21	5,79	0,1078	0,0537	0,7185
IC (%)	102,67	104,65	100,00	107,32	7,59	0,1391	0,0531	0,8517
Período III (23 a 53 dias de idade)								
CM (R\$/Kg)	2,43	2,43	2,33b	2,52a	3,32	0,4454	<,0001	0,5792
IEE (%)	96,15	96,07	100,00a	92,37b	3,34	0,4782	<,0001	0,5904
IC (%)	104,19	104,20	100,00b	108,3a	3,33	0,4454	<,0001	0,5792
Período total (23 a 63 dias de idade)								
CM (R\$/Kg)	2,19	2,19	2,14b	2,25a	3,09	0,9992	0,0006	0,8306
IEE (%)	97,40	97,33	100,00a	94,77b	3,11	0,9714	0,0006	0,8087
IC (%)	102,70	102,72	100,0b	105,5a	3,09	0,9992	0,0006	0,8306

¹CM: Custo Médio; IEE: Índice de Eficiência Econômica; IC: Índice de Custo; ²Suplementação de AGA para as matrizes nas fases de gestação e lactação; ³Ácido guanidinoacético; ⁴Suplementação de AGA para os leitões na fase de creche; ⁵Coeficiente de variação; ⁶Interação da suplementação de AGA para matrizes e leitões; Médias seguidas de letras diferentes na mesma linha diferem entre si pelo teste de Tukey (P<0,05).

Os leitões que receberam a dieta suplementada com AGA apresentaram um maior custo médio e índice de custo, além de um menor índice de eficiência econômica. Isso pode ser explicado, devido ao incremento do valor do aditivo nas dietas e à ausência de diferenças significativas em relação ao consumo e ganho de peso dos animais entre os tratamentos.

Portanto, pode-se afirmar que o fornecimento dietético de 0,1% AGA na fase de creche não é uma prática economicamente viável. No entanto, mais estudos são necessários, visando avaliar sua utilização em níveis mais elevados e/ou em dietas sem produtos de origem animal, que apresentem menores níveis de arginina.

5 CONCLUSÃO

A suplementação de AGA para as matrizes suínas e suas progênes não influencia as variáveis de desempenho zootécnico e os parâmetros séricos de creatinina e creatina quinase dos leitões durante a fase de creche. A inclusão desse aditivo nas dietas dos leitões mostrou-se inviável economicamente na fase de creche.

REFERÊNCIAS

- ANDRES RH, DUCRAY AD, SCHLATNER U, WALLIMANN T, WIDMER HR. Functions and effects of creatine in the central nervous system. **Brain research bulletin**, [s.l.], v. 76, n. 4, p. 329-343, 2008.
- BEAULIEU, A.D.; AALHUS, J.L.; WILLIAMS, N.H.; PATIENCE J.F. Impact of piglet birth weight, birth order, and litter size on subsequent growth performance, carcass quality, muscle composition, and eating quality of pork. **Journal of Animal Science**, [s.l.] v.88, p.2767-2778, 2010.
- BÉRARD, J.; KREUZER, M.; BEE, G. Effect of litter size and birth weight on growth, carcass and pork quality, and their relationship to postmortem proteolysis. **Journal of Animal Science**, [s.l.], v.86, p.2357-2368, 2010.
- BIRD, I. M.; ZHANG, L. B.; MAGNESS, R. R. Possible mechanisms underlying pregnancy-induced changes in uterine artery endothelial function. **American Journal of Physiology**, [s.l.], v. 284, p. R245-R258, 2003.
- BRANCACCIO P., MAFFULLI N., LIMONGELLI F.M. Creatine Kinase monitoring in sport medicine. **British Medical Bulletin**, [s.l.], v.1, p.209–230, 2007.
- BROSNAN, J. T., WIJEKOON, E. P., WARFORD-WOOLGAR, L., TROTTIER, N. L., BROSNAN, M. E., BRUNTON, J. A., & BERTOLO, R. F. Creatine synthesis is a major metabolic process in neonatal piglets and has important implications for amino acid metabolism and methyl balance. **The Journal of nutrition**, [s.l.], v. 139, n. 7, p. 1292-1297, 2009.
- CAMERON, N.D; MCCULLOUGH, E.; TROUP, K.; PENMAN, J.C. Physiological responses to divergent selection for daily food intake or lean growth rate in pigs. **Animal Science**, [s.l.], v. 76, p. 27-34, 2003.
- CHE, L., YANG, P., FANG, Z., LIN, Y., & WU, D. Effects of dietary arginine supplementation on reproductive performance and immunity of sows. **Czech Journal of Animal Science**, [s.l.], v. 58, p. 167-175, 2013.
- COSTA S.X., ALVES A.D., FREITAS, G.A.F., MARIANO, P.A. Concentração de creatinina sérica pós nefrectomia unilateral em ratos wistar (*Rattus norvegicus*). **Revista Eletrônica da Univar**, [s.l.], v.6, p. 104-107, 2011.
- CUI, X.L.; IWASA, M.; IWASA, Y.; OHMORI, Y.; YAMAMOTO, A.; MAEDA, H.; KUME, M.; OGOSHI, S.; YOKOYAMA, A.; SUGAWARA, T.; FUNADA, T. Effects of dietary arginine supplementation on protein turnover and tissue protein synthesis in scald-burn rats. **Journal of Nutrition**, [s.l.], v.15, n.7/8, p.563-569, July/Aug. 1999.
- DALLANORA, D., WALTER, M. P., MARCON, J., SAREMBA, C., BERNARDI, M. L., WENTZ, I., BORTOLOZZO, F. P. Top-dressing 1% arginine supplementation in the lactation diet of sows does not affect the litter performance and milk composition. **Ciência Rural**, [s.l.], v. 46, n. 8, p. 1460-1465, 2016.

DANGOTT, B., SCHULTZ, E., MOZDZIAK, P.E. Dietary creatine monohydrate supplementation increases satellite cell mitotic activity during compensatory hypertrophy. **Internacional Journal of Sports Medicine**, [s.l.], v. 21, n.1, p.13-16, 2000.

DHANAKOTI, S.N.; BROSNAN, J.T.; HERZBERG, G.R.; BROSNAN, M.E. Renal arginine synthesis: studies in vitro and in vivo. **American Journal of Physiology**, [s.l.], v.259, n.3, p.437-442, 1990.

DILGER, R. N., BRYANT-ANGELONI, K., PAYNE, R. L., LEMME, A., PARSONS, C. M. Dietary guanidino acetic acid is an efficacious replacement for arginine for young chicks. **Poultry Science**, [s.l.], v. 92, n. 1, p. 171-177, 2013.

ESSER, A.F.G. **Ácido guanidinoacético e arginina em frangos de corte submetidos ao estresse por calor no período pré-abate**. 2015. 79 p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Palotina.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Safety and efficacy of guanidinoacetic acid as feed additive for chickens for fattening. **The EFSA Journal**, [s.l.], v. 988, p.1-30, 2009.

FILHO, R.F.; ZILBERSTEIN, B. Óxido Nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s.l.], v.46, p. 265-271, 2000.

FLYNN, N.E.; MEININGER, C.J.; HAYNES, T.E.; WU, G. The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s.l.], v.56, n.9, p.427-438, 2002.

FONSECA, L. S. **Arginina na nutrição de matrizes suínas gestantes e seus efeitos sobre a progênie**. 2016, 75 f. Tese (Doutorado em Zootecnia) - Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2016.

FOSCHINI D., PRESTES J., CHARRO M.A. Relação entre exercício físico, dano muscular e dor muscular de início tardio. **Revista brasileira cineantropometria e desempenho humano**, [s.l.], v.9, p. 101-106, 2007.

GAGNON, R. Placental insufficiency and its consequences. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, [s.l.], v. 110, p. S99-S107, 2003.

GAO, K., JIANG, Z., LIN, Y., ZHENG, C., ZHOU, G., CHEN, F., WU, G. Dietary L-arginine supplementation enhances placental growth and reproductive performance in sows. **Amino acids**, [s.l.], v. 42, n. 6, p. 2207-2214, 2012.

GARBOSSA, C. A. P., JÚNIOR, F. C., SILVEIRA, H., FARIA, P. B., SCHINCKEL, A. P., ABREU, M. L. T., 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**, [s.l.], v. 93, n. 6, p. 2872-2884, 2015.

GASTNER, T.; KRIMMER, H.P. **Guandino acetic acid used as an Animal food additive**. US Patent App. 11/596,771, 7 jun. 2005, 4 out. 2007. 5p.

GOMES, B.K.; STELLA, L.A. Arginina na nutrição de leitões. **Nutritime Revista Eletrônica**, [s.l.], v.15, p.8081-8088, 2018.

GONDRET, F.; LEFAUCHEUR, L.; JUIN, H.; LOUVEAU, I.; LEBRET, B. Low birth weight is associated with enlarged muscle fiber area and impaired meat tenderness of the longissimus muscle in pigs. **Journal of Animal Science**, [s.l.], v.84, n.1, p.93-103, 2006.

GUALANO B, ACQUESTA FM, UGRINOWITSCH C, TRICOLI V, SERRÃO JC, JUNIOR AHL. Efeitos da suplementação de creatina sobre força e hipertrofia muscular: atualizações. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, [s.l.], v.16, p.219-223, 2010.

HE, D. T., GAI, X. R., YANG, L. B., LI, J. T., LAI, W. Q., SUN, X. L., & ZHANG, L. Y. Effects of guanidinoacetic acid on growth performance, creatine and energy metabolism, and carcass characteristics in growing-finishing pigs. **Journal of animal science**, [s.l.], v. 96, p. 3264–3273, 2018.

JANICKI, B.; BUZALA, M. The role of creatine in the organism of pigs and its effect on the quality of pork: a review. **Annals of Animal Science**, [s.l.], v. 13, p. 207–215, 2013.

JAYARAMAN, B., LA, K. V., LA, H., DOAN, V., CARPENA, E. M., RADEMACHER, M., & CHANNARAYAPATNA, G. Supplementation of guanidinoacetic acid to pig diets: effects on performance, carcass characteristics, and meat quality. **Journal of animal science**, [s.l.], v. 96, n. 6, p. 2332-2341, 2018.

KANEKO J.J., HARVEY J.W., BRUSS M.L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5th ed, New York: Academic Press.,1997, 932p.

KHAKRAN G., CHAMANI M., FOROUDI F., SADEGHI A.A., AFSHAR M.A. Effect of guanidine acetic acid addition to corn-soybean meal based diets on productive performance, blood biochemical parameters and reproductive hormones of laying hens. **Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi**, [s.l.], v.24, p. 99-105, 2018.

KIM, S. W.; MATEO, R. D.; YIN, Y. L.; WU, G. Functional amino acids and fatty acids for enhancing production performance of sows and piglets. **Asian Australasian Journal of Animal Sciences**, [s.l.], v. 20, n. 2, p. 295, 2007.

KIM, S.W.; MCPHERSON, R.L.; WU, G. Dietary arginine supplementation enhances the growth of milk-fed young pigs. **Journal of Nutrition**, [s.l.], v.134, p.625-630, 2004.

KNOL, E.F.; LEENHOUWERS, J.I.; LENDE, T. van der. Genetic aspects of piglet survival. **Livestock Production Science**, [s.l.], v.78, n.1, p.47-55, 2002.

KOKETSU, Y.; DIAL, G.D. Factors associated with average pig weight at weaning on farms using early weaning. **Animal Science**, [s.l.], v. 66, p. 247-253, 1998.

KUMMER, R., GONÇALVES, M. A. D., LIPPKE, R. T., MARQUES, B. M. F., MORES, T. J. Fatores que influenciam o desempenho dos leitões na fase de creche. **Acta Scientiae Veterinariae**, [s.l.], v. 37, 195-209, 2009.

LAY, D. C.; MATTERI, R. L., CARROLL, J. A., FANGMAN, T. J.; SAFRANSKI, T. J. Prewaning survival in swine. **Journal of Animal Science**, [s.l.], v. 80, p. 74- 86, 2002.

LEMES, M. A. G. **Arginina para matrizes suínas primíparas em lactação**. 2016, 58 f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) - Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2016.

LIU Y., LI J.L., LI Y.J., GAO T., ZHANG L., GAO F., ZHOU G.H. Effects of dietary supplementation of guanidinoacetic acid and combination of guanidinoacetic acid and betaine on postmortem glycolysis and meat quality of finishing pigs. **Animal Feed Science and Technology**, [s.l.], v. 205, p. 82–89, 2015.

LIU, X. D.; WU, X.; YIN, Y. L.; LIU, Y. Q.; GENG, M. M.; YANG, H. S.; WU, G. Y. Effects of dietary L-arginine or N-carbamylglutamate supplementation during late gestation of sows on the miR-15b/16, miR-221/222, VEGFA and eNOS expression in umbilical vein. **Amino acids**, [s.l.], v. 42, n. 6, p. 2111-2119, 2012.

MADDOCK, R. J., BIDNER, B. S., CARR, S. N., MCKEITH, F. K., BERG, E. P., & SAVELL, J. W. Creatine monohydrate supplementation and the quality of fresh pork in normal and halothane carrier pigs. **Journal of animal science**, [s.l.], v. 80, n. 4, p. 997-1004, 2002.

MATEO, R. D.; WU, G.; MOON, H.K.; CARROLL, J.A.; KIM, S.W. Effects of dietary arginine supplementation during gestation and lactation on the performance of lactating primiparous sows and nursing piglets. **Journal of Animal Science**, [s.l.], v.86, p.827-835, 2008.

MATEO, R.D.; WU, G.; BAZER, F.W.; PARK, J.C.; SHINZATO, I.; KIM, S.W. Dietary L-arginine supplementation enhances the reproductive performance of gilts. **Journal of Nutrition**, [s.l.], v.137, n.3, p.652-656, 2007.

MCBREAIRTY L.E, ROBINSON J.L., FURLONG K.R., BRUNTON J.A., BERTOLO R.F. Guanidinoacetate Is More Effective than Creatine at Enhancing Tissue Creatine Stores while Consequently Limiting Methionine Availability in Yucatan Miniature Pigs. **Plos One**, [s.l.], v. 10, n. 6, p. 1-11, 2015.

MEYER, D.J., HARVEY J.W. **Veterinary laboratory medicine: interpretation & diagnosis**. 2. nd. Philadelphia: Saunders, 2004. 351p.

MICHIELS J., MAERTENS L., BUYSE J., LEMME A., RADEMACHER M., DIERICK N.A., DE SMET S. Supplementation of guanidinoacetic acid to broiler diets: effects

on performance, carcass characteristics, meat quality, and energy metabolism. **Poult Science**, [s.l.], v. 91, p. 402-412, 2012.

MOREIRA, R. H. R., LANFERDINI, E., DA SILVA FONSECA, L., CHAVES, R. F., GARBOSSA, C. A. P., SARAIVA, A., NOGUEIRA, E.T., DE ABREU, M. L. T. Arginine improves nutritional quality of sow milk and piglet performance. **Revista Brasileira de Zootecnia**, [s.l.], v. 47, 2018.

O'QUINN, P.R.; KNABE, D.A.; WU, G. Arginine catabolism in lactating porcine mammary tissue. **Journal Animal Science**, [s.l.], v.80, n.2, p.467-474, 2002.

OSTOJIC, S. M., OSTOJIC, J., DRID, P., & VRANES, M. Guanidinoacetic acid versus creatine for improved brain and muscle creatine levels: a superiority pilot trial in healthy men. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, [s.l.], v. 41, n. 9, p. 1005-1007, 2016.

OSTOJIC, S.M.; OSTOJIC, J.; DRID, P.; VRANES, M. Guanidinoacetic acid vs. creatine for improved brain and muscle creatine levels: a superiority pilot trial in healthy men. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, [s.l.], v. 4, n. 9, p. 1005-1007, 2016.

PÉRE, M. C.; ETIENNE, M. Uterine blood flow in sows: effects of pregnancy stage and litter size. **Reproduction Nutrition Development**, [s.l.], v. 40, p. 369-382, 2000.

QUINIOU, N.; DAGORN, J.; GAUDRÉ, D. Variation of piglets' birth weight and consequences on subsequent performance. **Livestock Production Science**, [s.l.], v. 78, n. 1, p. 63-70, Nov. 2002.

REHFELDT, C.; KUHN, G. Consequences of birth weight for postnatal growth performance and carcass quality in pigs as related to myogenesis. **Journal of animal science**, [s.l.], v. 84, n. 13, p. E113-E123, 2006.

REYES, A.A.; KARL, I.E.; KLAHR, S. Role of arginine in health and in renal disease. **American Journal Physiology Renal**, [s.l.], v.267, n.3, p.331-346, 1994.

REYNOLDS, L. P., BOROWICZ, P. P., VONNAHME, K. A., JOHNSON, M. L., GRAZUL-BILSKA, A. T., WALLACE, J. M., REDMER, D. A. Animal models of placental angiogenesis. **Placenta**, [s.l.], v. 26, n. 10, p. 689-708, 2005.

ROSTAGNO, H. S.; ALBINO, L. F. T.; HANNAS, M.I.; DONZELE, J. L.; SAKOMURA, N.K.; PERAZZO, F.G.; SARAIVA, A.; TEIXEIRA, M.V.; RODRIGUES, P.B.; OLIVEIRA, R. F.; BARRETO, S. L. T.; BRITO, C.O. **Tabelas brasileiras para aves e suínos: composição de alimentos e exigências nutricionais**. 4ª ed. Viçosa, MG: Editora UFV, 2017. 488 p.

ROTAVA, R.; ZANELLA, I.; KARKOW, A.K.; DULLIUS, A.P.; SILVA, L.P.D.; DENARDIN, C.C. Bioquímica sanguínea de frangos de corte alimentados com subprodutos da uva. **Agrarian**, [s.l.], v.1, p. 91–104, 2008.

SCHUTTE, J. E., LONGHURST, J. C., GAFFNEY, F. A., BASTIAN, B. C., & BLOMQUIST, C. G. Total plasma creatinine: an accurate measure of total striated muscle mass. **Journal of Applied Physiology**, [s.l.], v. 51, n. 3, p. 762-766, 1981.

STOLL, B.; HENRY, J.; REEDS, P.J.; YU, H.; JAHOOOR, F.; BURRIN, D.G. Catabolism dominates the first-pass intestinal metabolism of dietary essential amino acids in milk protein-fed piglets. **Journal of Nutrition**, [s.l.], v.128, p.606-614, 1998.

TEIXEIRA K.A., MASCARENHAS A.G., MELLO H.H.C., ARNHOLD E., ASSUNÇÃO P.S., CARVALHO D.P., LOPES S.G. Effect of diets with different levels of guanidinoacetic acid on newly weaned piglets. **Semina: Ciências Agrárias**, [s.l.], vol. 38, p. 3887-3896, 2017.

TERJUNG, R. L., CLARKSON, P., EICHNER, E. R., GREENHAFF, P. L., HESPEL, P. J., ISRAEL, R. G., WAGENMAKERS, A. J. The physiological and health effects of oral creatine supplementation. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, [s.l.], v. 32, n. 3, p. 706-717, 2000.

TROTTIER, N.L.; SHIPLEY, C.F.; EASTER, R.A. Plasma amino acid uptake by the mammary gland of the lactating sow. **Journal of Animal Science**, [s.l.], v.75, n.5, p.1266-1278, 1997.

VERHOEVEN, M.; SALOMONSG, S.; JAKOBSC Laboratory diagnosis of defects of creatine biosynthesis and transport. **Clinica Chimica Acta**, [s.l.], v. 361, p. 1–9, 2005.

WANG, L. S.; SHI, B. M.; SHAN, A. S.; ZHANG, Y. Y. Effects of guanidinoacetic acid on growth performance, meat quality and antioxidation in growth-finishing pigs. **Journal Animal Veterinary Advances**, [s.l.], v. 11, n. 5, p. 631-636, 2012.

WILMORE, D. Enteral and parenteral arginine supplementation to improve medical outcomes in hospitalized patients. **Journal of Nutrition**, [s.l.], v.134, p.2863-2867, 2004.

WOLF, J.; ŽÁKOVÁ, E.; GROENEVELD, E. Within-litter variation of birth weight in hyperprolific Czech Large White sows and its relation to litter size traits, stillborn piglets and losses until weaning. **Livestock Science**, [s.l.], v. 115, p. 195–205, 2008.

WU, G., BAZER, F. W., WALLACE, J. M., SPENCER, T. E. Board-invited review: intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences. **Journal of animal science**, [s.l.], v. 84, n. 9, p. 2316-2337, 2006.

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

WU, G.; FULLER, W.B.; DAVIS, T.A.; JAEGER, L.A.; JOHNSON, G.A.; KIM, S.W.; KNABE, D.A.; MEININGER, C.J.; SPENCER, T.E.; YIN, Y.L. Important roles for the

arginine family of amino acids in swine nutrition and production. **Livestock Science**, [s.l.], v.112, p.8-22, 2007.

WU, G.; KNABE, D.A. Free and protein-bound amino acids in sow's colostrums and milk. **Journal of Nutrition**, [s.l.], v.124, n.3, p.2437-2444, 1994.

WU, G.; KNABE, D.A.; KIM, S.W. Arginine Nutrition in Neonatal Pigs. **Journal of nutrition**, [s.l.], v.134, p. 2783-2790, 2004.

WU, G.; MEININGER, C.J. Regulation of nitric oxide synthesis by dietary factors. **Annual Review of Nutrition**, [s.l.], v.22, p.61-86, 2002.

WU, G.; MEININGER, C.J.; KNABE, D.A.; BAZER, F.W., RHOADS, J.M. Arginine nutrition in development, health and disease. Current Opinion Clinical. **Nutrition Metabolic Care**, [s.l.], v.3, p.59-66, 2000.

WU, G.; MORRIS, S.M. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. **Biochemical Journal**, [s.l.], v.336, n.11, p.1-17, Nov. 1998.

WYSS, M.; KADDURAH-DAOUK, R. Creatine and creatinine metabolism. **Physiological reviews**, [s.l.], v.80, n.3, p. 1107-1213, 2000.

YOUNG, J. F., BERTRAM, H. C., ROSENVOLD, K., LINDAHL, G., & OKSBJERG, N. Dietary creatine monohydrate affects quality attributes of Duroc but not Landrace pork. **Meat science**, [s.l.], v. 70, n. 4, p. 717-725, 2005.

ZALOGA, G.P.; SIDDIQUI, R.; TERRY, C.; MARIK, P.E. Arginine: mediator or modulator of sepsis? **Nutrition in Clinical Practice**, [s.l.], v. 19, p. 201-215, 2004.

ZHU, C., GUO, C. Y., GAO, K. G., WANG, L., CHEN, Z., MA, X. Y., & JIANG, Z. Y. Dietary arginine supplementation in multiparous sows during lactation improves the weight gain of suckling piglets. **Journal of Integrative Agriculture**, [s.l.], v. 16, n. 3, p. 60345-60347, 2017.