UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

RODRIGO DE BARROS

EFEITO DA VITAMINA D ATIVADA NO DESEMPENHO ZOOTÉCNICO E QUALIDADE ÓSSEA DE SUÍNOS

CURITIBA
2010

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

RODRIGO DE BARROS

EFEITO DA VITAMINA D ATIVADA NO DESEMPENHO ZOOTÉCNICO E QUALIDADE ÓSSEA DE SUÍNOS

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências Veterinárias como um dos requisitos para obtenção do grau de mestre.

Aluno: Rodrigo de Barros

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Camilo Alberton

Curitiba

2010

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

UFPR

PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa da Dissertação intitulada **"EFEITO DA VITAMINA D ATIVADA NO DESEMPENHO ZOOTÉCNICO E QUALIDADE ÓSSEA DE SUÍNOS"** apresentado pelo Mestrando Rodrigo de Barros, declara ante os méritos demonstrados pelo Candidato, e de acordo com o Art. 79 da Resolução nº 65/09–CEPE/UFPR, que considerou o candidato APTO para receber o Título de Mestre em Ciências Veterinárias, na Área de Concentração em Ciências Veterinárias.

Curitiba, 26 de fevereiro de 2010

Professor. Dr. Geraldo Camilo Alberton
Presidente/Orientador

Professor. Dr. Peterson Triches Dornbusch
Membro

Professor. Dr. Mário Jefferson Quirino Louzada
Membro

DEDICATÓRIA

Dedico a minha família, que mesmo nos momentos mais difíceis esteve sempre ao meu lado me apoiando e me dando forças para continuar.

AGRADECIMENTOS

À minha esposa Cris que tem me ajudado a superar todos os obstáculos da nossa vida.

A meus filhos Giulia e Otávio que são a minha alegria, minha ternura e razão de viver.

A meus pais e irmãs que me deram apoio e suporte emocional para seguir em frente.

A meus avôs que sempre confiaram em mim e me ensinaram a ter perseverança e paciência.

À UFPR que me acolheu e me deu condições de estudar e aprender cada vez mais.

Ao Professor Geraldo Camilo Alberton por todos estes anos de convívio, pelo conhecimento, pela ajuda e pela paciência.

À Professora Rosângela Locatelli Dittrich pelo apoio, compreensão e amizade nos momentos difíceis.

Aos Professores Mário Jefferson Quirino Louzada e Peterson Triches Dornbusch por terem feito parte do trabalho realizado.

A todos os amigos do curso de pós graduação e graduação que muito me ajudaram na realização deste projeto.

Aos amigos Augusto Heck, Uislei Antônio Dias Orlando e Rafael Sens que possibilitaram a realização do experimento.

À empresa Farmabase que me acolheu e me permitiu a conclusão deste curso muito importante para mim.

A todos muito obrigado.

LISTA DE SIGLAS

$1,25(OH)_2D_3$	Calcitriol
ATP	Adenosina trifosfato
Ca	Cálcio
CD4	Glicoproteína monomérica que contém 4 domínios de tipo de imunoglobulinas
CMO	Conteúdo mineral ósseo
DMO	Densidade mineral óssea
DXA	Análise densitométrica por absorciometria de raio X de dupla energia
EGFR	Receptor do fator epidérmico de crescimento
FA	Fosfatase alcalina
FGF-23	Proteína reguladora da função renal
HyD	25-hidroxicolecalciferol
IL	Interleucina
INF-γ	Interferon gama
IRC	Insuficiência renal crônica
KB	Fator nuclear
NCX1	Transportador de sódio e cálcio
OPG	Osteoprotegina
P	Fósforo
PMCA1b	Cálcio-ATPase
PTH	Paratormônio
RANK	Receptor dos precursores de osteoclastos
RANKL	Receptor ativador do fator nuclear KB
RS	Retículo sarcoplasmático
RSCa	Receptor-sensor de cálcio
TGF-α	Fator epidérmico de crescimento
TH	Linfócitos T “helper”
TNFα	Fator de necrose tumoral alfa
TRPV	Canal epitelial de cálcio
VDR	Receptor de vitamina D

LISTA DE TABELAS

1. FORMULAÇÃO E NÍVEIS NUTRICIONAIS DAS RAÇÕES PRÉ-INICIAL 1 E 2 E INICIAL UPL..... 44

2. FORMULAÇÃO E NÍVEIS NUTRICIONAIS DAS RAÇÕES CRESCIMENTO E CRESCIMENTO ESPECIAL..... 45

3. FORMULAÇÃO E NÍVEIS NUTRICIONAIS DAS RAÇÕES TERMINAÇÃO 1 E 2..... 46

4. CLASSIFICAÇÃO DOS ANIMAIS EM RELAÇÃO A APRUMOS. 50

5. CLASSIFICAÇÃO DOS ANIMAIS EM RELAÇÃO A MOVIMENTAÇÃO DOS ANIMAIS..... 50

6. AVALIAÇÃO DOS PESOS DOS SUÍNOS AO ABATE MÉDIA ± DESVIO PADRÃO..... 50

7. MÉDIA ± DESVIO PADRÃO DA FORÇA MÁXIMA PARA ROMPIMENTO ÓSSEO DOS METACARPOS LATERAIS DOS SUÍNOS..... 51

8. VALORES MÉDIOS E DESVIOS PADRÃO DE EXAME DEDENSITOMETRIA ÓSSEA DE METACARPO LATERAL DE SUÍNOS..... 51

9. MORFOMETRIA ÓSSEA DE METACARPOS MÉDIAIS DE SUÍNOS..... 52

10. MÉDIA ± DESVIO PADRÃO DA FOSFATASE ALCALINA EM SORO DE SUÍNOS..... 52

LISTA DE FIGURAS

1. MODELO DOS EFEITOS DA VITAMINA D..... 18

2. FOTO DE METACARPO MEDIAL SUÍNO..... 48

3. FOTO DO DENSITÔMETRO DPX – ALPHA..... 49

4. FOTO ILUSTRATIVA DA IMAGEM DA TELA DO COMPUTADOR COM OS DADOS DO DENSITÔMETRO..... 49

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – REVISÃO DE LITERATURA SOBRE VITAMINA D

RESUMO..... 11

1. INTRODUÇÃO..... 11

2. VITAMINA D..... 12

2.1 CARACTERÍSTICAS..... 13

2.2 ATIVAÇÃO..... 14

2.3 AÇÃO DA VITAMINA D NO METABOLISMO DO CÁLCIO..... 15

2.3.1 FUNÇÃO DO CALCITRIOL..... 15

2.4 AÇÃO DA VITAMINA D SOBRE A MUSC. ESQUELÉTICA..... 16

2.5 AÇÃO DA VITAMINA D SOBRE O SISTEMA IMUNE..... 17

2.5.1 VITAMINA D E DOENÇAS AUTOIMUNES..... 19

2.5.2 VITAMINA D E O SIST. IMUNOL. NA D.R.C..... 20

2.5.3 VITAMINA D NO CONTROLE DO CÂNCER..... 22

2.6 VITAMINA D NO MÚSCULO CARDÍACO..... 22

2.7 VITAMINA D SOBRE O CÉREBRO..... 24

2.8 VITAMINA D NA SECREÇÃO DE INSULINA..... 24

2.8.1 VITAMINA D E O DIABETES MELITUS..... 24

3. FISIOLOGIA ÓSTEO MINERAL..... 26

3.1 TECIDO ÓSSEO..... 26

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS..... 27

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 28

CAPÍTULO 2 – EXPERIMENTO EFEITO DA VITAMINA D ATIVADA NO DESEMPENHO ZOOTÉCNICO E QUALIDADE ÓSSEA DE SUÍNOS

RESUMO..... 40

ABSTRACT..... 41

INTRODUÇÃO..... 42

MATERIAL E MÉTODOS..... 43

RESULTADOS..... 50

DISCUSSÃO..... 52

CONCLUSÃO..... 55

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 55

CAPÍTULO 1

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

VITAMINA D

I REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

RESUMO – A vitamina D (ou calciferol), é uma vitamina lipossolúvel obtida a partir da transformação do colesterol, vitamina D_3, e do ergosterol, vitamina D_2, sob o efeito dos raios ultravioleta. Além de poder ser absorvida de fontes dietéticas. Funcionalmente, a vitamina D atua como um hormônio que mantém as concentrações de cálcio e fósforo no sangue, por meio do aumento ou da diminuição da absorção desses minerais no intestino delgado. Também, por este mesmo mecanismo, regula o metabolismo ósseo e a deposição de cálcio nos ossos. Até o início deste século acreditava-se que estas eram as principais funções da vitamina D no organismo, entretanto as pesquisas mais recentes estão apontando para uma nova direção. Pesquisadores, das mais diversas áreas, estão descobrindo inúmeras novas participalções da vitamina D em processos do organismo.

1. INTRODUÇÃO

A denominação “vitamina” foi criada pelo bioquímico polonês Casimir Funk em 1912, o qual se baseou na palavra em latim *vita* (vida) e no sufixo -amina. Foi usado inicialmente para descrever estas substâncias do grupo funcional amina, pois naquele tempo pensava-se que todas as vitaminas eram aminas. Apesar do erro, o nome manteve-se (LEHNINGER et al, 1995).

Vitaminas são substâncias orgânicas presentes em muitos alimentos, em pequenas quantidades e indispensáveis ao funcionamento do organismo na forma de co-fatores. Sua ausência sistemática na dieta resulta, quase sempre, em crescimento e desenvolvimento deficientes e outras perturbações orgânicas, configurando-se um quadro sintomatológico característico de carência. Independentemente dos fatores do ambiente, a maioria dos organismos animais é incapaz de sintetizá-las por via anabólica, razão pela qual precisam ser incluídas nas dietas. Em geral são necessárias em pequenas quantidades e dependem de alguns fatores intrínsecos de cada animal. É observado que em alguns períodos especiais como gestação, lactação e também no aparecimento de algumas doenças, em especial as infecciosas, a necessidade de vitaminas sofrem um incremento (LEHNINGER, et al, 1995).

As vitaminas são classificadas em lipossolúveis e hidrossolúveis, de acordo com propriedades fisiológicas e físico-químicas comuns (LEHNINGER, et al, 1995) .

Vitamina D é o nome geral dado a um grupo de compostos lipossolúveis que são essenciais para manter o equilíbrio mineral no corpo. É também conhecida como calciferol.

Até o século passado, quando se falava em vitamina D pensava-se no controle da calcemia e o combate ao raquitismo, porém após a descoberta de que outros tecidos do organismo também apresentam receptores para vitamina D e apresentam maquinário enzimático para converter a forma Calcidiol em sua forma ativa calcitriol (PROWEDINI, 1983). Iniciou-se uma revolução na maneira como as funções dessa vitamina são vistas no organismo, e se passou a explorar com maior ênfase as suas funções não esqueléticas e a ativação sistêmica de receptores para vitamina D (HOLICK, 2002).

Este fato despertou a curiosidade do mundo científico e iniciaram-se novas pesquisas relacionando a vitamina D com outras funções no organismo como: participação no sistema imune (CANTORNA e MAHON, 2004), no sistema nervoso (GARCION, et al, 2002), na produção de insulina (ZEITZ, et al, 2003), entre outros.

2. VITAMINA D

A atuação da vitamina D em processos metabólicos é pesquisada desde o século 17 e foi objeto de prêmio Nobel em 1938 quando SCHENK obteve vitamina D_3 cristalizada a partir da ativação do 7-dehidrocolesterol . Atualmente, são conhecidos aproximadamente 41 metabólitos da vitamina D e um hormônio principal, a $1,25(OH)_2D_3$, que atua como ligante para o fator de transcrição nuclear VDR (do inglês vitamin D receptor, receptor da vitamina D), regulando a transcrição gênica e a função celular em diversos tecidos. Há evidências de que 3% do genoma humano seja regulado pela $1,25(OH)_2D_3$ (BOUILLION, et al, 2008).

2.1 Características - Substâncias lipossolúveis relacionadas ao colecalciferol e ao ergocalciferol, que tem como uma de suas principais funções no organismo a atuação no metabolismo do cálcio, promovendo o controle da calcemia e a deposição do cálcio nos ossos são também conhecidas como vitamina D (PEDROSA, 2005).

A vitamina D ocorre sob duas formas:

- ergocalciferol ou vitamina D_2: sintetizada na epiderme pela ação da radiação ultravioleta da luz solar sobre o esteróide vegetal ergosterol, portanto, independente da catálise enzimática;

- colecalciferol ou vitamina D_3 igualmente sintetizada na epiderme pela ação da radiação da luz solar, porém a partir do colesterol.

As formas D_2 e D_3 diferem apenas pela presença de uma ligação dupla adicional e um grupo metil adicionados à longa cadeia lateral da forma biológica denominada D_2 (CAMPBELL, 2000).

A aplicação da radiação ultravioleta sobre vários tipos de esteróides animais ou vegetais faz com que ocorra a conversão dos mesmos em compostos com atividades da vitamina D (PETTIFOR, 2005). Nos animais este processo de fotólise, que ocorre na epiderme, mais especificamente na camada de Malpighi (BAYNES e DOMINICZAK, 2000), promove a separação da ligação do carbono 9 e 10 dos esteróides, 7-dehidrocolesterol (pró-vitamina D_3) ou ergosterol (pró-vitamina D_2) provocando a ruptura do núcleo, fazendo que ocorram alterações fundamentais nos mesmos transformando-os em vitamina D_3 (colecalciferol) e vitamina D_2 (ergocalciferol). Este novo composto formado participa efetivamente na mobilização de cálcio para os ossos (PETTIFOR, 2005).

Este processo de produção de vitamina D na pele é a principal fonte das vitaminas D_3 e D_2 do organismo, pois ambas são raras nos alimentos, sendo a vitamina D_3 encontrada em peixes gordurosos, como o salmão (400 UI/100 g), e no óleo de fígado de peixes como o bacalhau, e a vitamina D_2 em vegetais e cogumelos. A ação da vitamina D obtida pela transformação de esteróides vegetais no organismo corresponde a 30% da verificada com a vitamina D obtida de esteróides animais (HOLICK, 2006).

2.2 Ativação - As vitaminas D_3 e D_2 são transportadas pela corrente sanguínea a diversos órgãos do organismo onde serão ativadas a partir de enzimas reguladoras. (HOLICK, 2006).

As vitaminas D_3 e D_2 sofrem a mesma metabolização, de forma que podem ser denominadas como vitamina D. A vitamina D sintetizada na pele e/ou àquela absorvida no intestino a partir dos alimentos, é transferida para a circulação, onde se liga à proteína ligante da vitamina D para transporte ao fígado, onde é convertida em

25-hidroxicolecalciferol (ou calcidiol) pela enzima 25-hidroxilase, caracterizando a primeira hidroxilação. O calcidiol é biologicamente inerte, mas constitui a principal forma circulante da vitamina D e seu armazenamento no organismo é nos rins (BACILA, 2003).

O complexo calcidiol - proteína ligante da vitamina D circula até os rins onde a megalina transporta este composto até o túbulo renal proximal. Nas células renais, em especial nos microtúbulos e mitocôndrias, há um sistema de enzimas que irá promover a segunda hidroxilação. A enzima 1a-hidroxilase é a responsável por transformar o calcidiol em 1,25$(OH)_2$vitamina D (calcitriol), a forma ativa da vitamina D, duplamente hidroxilada (HOLICK, 2006).

A segunda hidroxilação é regulada pelo paratormônio, pela prolactina, por estrógenos e pela quantidade de vitamina D, Ca (Cálcio) ou P (Fósforo) na dieta, que atuam aumentando ou diminuindo a produção enzimática nos rins e conseqüentemente controlando a calcemia sanguínea (MOREIRA, et al, 2004). Se a quantidade Ca e P da dieta for adequada este composto é transformado em 24,25-hidroxicolecalciferol e direcionado para a mucosa intestinal onde se liga ao núcleo das células epiteliais da mucosa, estimulando a produção de uma proteína pelo núcleo da célula. Esta proteína se liga aos íons Ca e P que se encontram na luz intestinal, e faz com que os mesmos sejam absorvidos e direcionados para as áreas de crescimento ósseo onde serão depositados. Caso os níveis de Ca e P da dieta não sejam abundantes será formado outro composto, o 1,25-hidroxicolecalciferol, que será direcionado aos ossos provocando reabsorção do Ca. Este mecanismo promove o controle da calcemia (DUSSO, 2005).

2.3 Ação da vitamina D no metabolismo do cálcio - A concentração intra e extracelular dos íons minerais cálcio, magnésio e fosfato é necessária tanto para o metabolismo sistêmico como para a formação e mineralização óssea. A homeostasia mineral depende da absorção no trato gastrintestinal, na excreção pelos rins e do depósito regulatório no esqueleto (FAVUS, 2006). Nesses três sítios, é fundamental a ação integrada entre o hormônio da paratireóide (PTH), a forma ativa da vitamina D - calcitriol, o FGF-23 - proteína que atua como hormônio e regula a excreção renal do fosfato e a ativação da vitamina D, e o receptor-sensor de cálcio (RSCa).(HOLICK E GARABEDIAN 2006)

O cálcio nos ossos deve estar em equilíbrio com o cálcio no sangue e a regulação do cálcio plasmático é controlada por um complexo sistema fisiológico

hormonal envolvendo o hormônio da glândula paratireóide (PTH), ou hormônios como o 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).

2.3.1 Funções do calcitriol

Na absorção intestinal é estimular o co-transportador sódio e fosfato (NCX1) que deslocam o cálcio da célula para a circulação. Este processo favorece a absorção de cálcio pelo duodeno, porém também há dependência dos canais epiteliais de cálcio TRPV6 e TRPV5, que são limitantes para absorção, da calbindina D (que promove o transporte transcelular de cálcio) e, da cálcio-ATPase (PMCA1b).

No osso, o calcitriol participa no desenvolvimento da placa de crescimento, na formação óssea, na reabsorção e na remodelação óssea (DUSSO, 2005). Diante de redução da ingestão e/ou da absorção intestinal de cálcio, o calcitriol em conjunto com o PTH, estimula a diferenciação e a ação dos osteoclastos e a reabsorção óssea, o que aumenta a disponibilização do cálcio ósseo. Esse efeito se deve pelo aumento da expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear kB (RANKL) que tem a função de reabsorção de cálcio dos ossos (HOLICK, 2006) e pela inibição da expressão da osteoprotegerina (OPG) pelos osteoblastos, pois a OPG tem a função fazer a deposição de cálcio nos ossos, pois a mesma também expressada pelos osteoblastos, liga-se ao RANKL, impedindo a interação RANKL-RANK e a maturação dos osteoclastos (DUSSO, 2005). Este sistema RANK-RANKL-OPG controla a diferenciação dos osteoclastos, onde o RANKL expressado pelos osteoblastos liga-se ao seu receptor (RANK) presente nos precursores dos osteoclastos, estimulando a diferenciação em osteoclastos maduros que promoverão a reabsorção óssea (HOLICK, 2006). Este sistema pode aumentar ou diminuir a reabsorção do cálcio dos ossos para controlar a calcemia.

Nas paratireóides o calcitriol, em cooperação com o íon cálcio, inibe a proliferação celular, a síntese do PTH e induz o gene do RSCa (DUSSO, 2005). A proliferação celular das paratireóides observada na insuficiência renal crônica (IRC) decorre do aumento da expressão do TGF-a e do seu receptor EGFR (receptor do fator epidérmico do crescimento), da hipocalcemia e da hiperfosfatemia (DUSSO, 2005).

Nos rins o calcitriol inibe a 1a-hidroxilase e estimula a 24-hidroxilase, provocando o aumento da reabsorção de cálcio no túbulo distal (através de estímulo do canal TRPV5 e da calbindina), acelera o transporte de cálcio PTH-dependente e aumenta a reabsorção de fosfato no túbulo renal proximal e distal (DUSSO, 2005).

2.4 Ação da vitamina D sobre a musculatura esquelética - Os primeiros trabalhos sobre as ações da vitamina D no músculo esquelético tratavam do mecanismo intracelular de contração muscular e foram realizados em animais (CURRY, et al, 1974; BIRGE e HADDAD, 1975; RODMAN e BAKER, 1978). Mais tarde surgiram estudos clínicos demonstrando a presença de uma miopatia em pessoas com osteomalácia por deficiência grave de vitamina D (SORENSEN, et al, 1979). Os efeitos da deficiência ou insuficiência de vitamina D nos parâmetros da função neuro-muscular em animais velhos têm ganhado cada vez mais atenção dos pesquisadores.

Um dos primeiros aspectos estudados sobre as ações musculares da vitamina D foi sua participação no transporte ativo do cálcio para o interior do retículo sarcoplasmático (RS) de coelhos. Na presença de deficiência de vitamina D, este transporte encontra-se reduzido e se normaliza com o pré-tratamento com vitamina D (CURRY, et al, 1974). De acordo com BOLLAND (1986) o calcitriol seria o responsável pela estimulação do transporte ativo de cálcio para o interior do RS pela cálcio-ATPase e que a atividade desta enzima seria regulada pela fosforilação de proteínas na membrana do RS que foram estimuladas pelo calcitriol.

Outros efeitos da vitamina D na célula muscular esquelética relacionam-se ao metabolismo e à síntese protéica. A adição de calcitriol em cultura de tecido de músculo de ratos deficientes aumentou tanto o conteúdo intracelular de ATP (Adenosina trifosfato), quanto à síntese protéica (BIRGE e HADDAD, 1975), e em músculo de coelhos raquíticos o conteúdo de troponina C, uma proteína do complexo actinomiosina com alta afinidade pelo cálcio, encontrava-se diminuído quando comparado ao músculo de animais normais (POINTON, 1979). A função muscular, isto é, a cinética da contração muscular, também foi estudada. Em um estudo realizado em 1978 foi encontrado um prolongamento da fase de relaxamento do músculo de ratos deficientes em vitamina D (RODMAN e BAKER, 1978). Estes achados corroboram os resultados de CURRY, et al em 1974 e de BOLLAND em 1975, nos quais a deficiência de vitamina D produziu uma redução do transporte

ativo de cálcio para o interior do RS, processo fundamental para o relaxamento muscular.

Em resumo, a vitamina D, por meio de suas ações sobre a regulação do transporte de cálcio (CURRY, et al, 1974), síntese protéica (BIRGE e HADDAD, 1975) e cinética da contração (GLERUP, et al, 2000), é importante para manutenção da massa, da força e da velocidade de contração do músculo esquelético.

2.5 Ação da vitamina D sobre o sistema imune - Baseado na produção ectópica de vitamina D em doenças granulomatosas, na presença de receptores para vitamina D em tecidos não relacionados à fisiologia óssea e na maior predisposição a infecções em indivíduos com falta desta vitamina, tem sido cada vez melhor caracterizada a interação da vitamina D com o sistema imune (BERTOLINI e TZANNO, 2000). Ainda, estudos epidemiológicos mostram que a deficiência de vitamina D poderia estar associada a risco aumentado de neoplasia de cólon e próstata (BERTOLINI e TZANNO, 2000; BANDEIRA, et al, 2006).

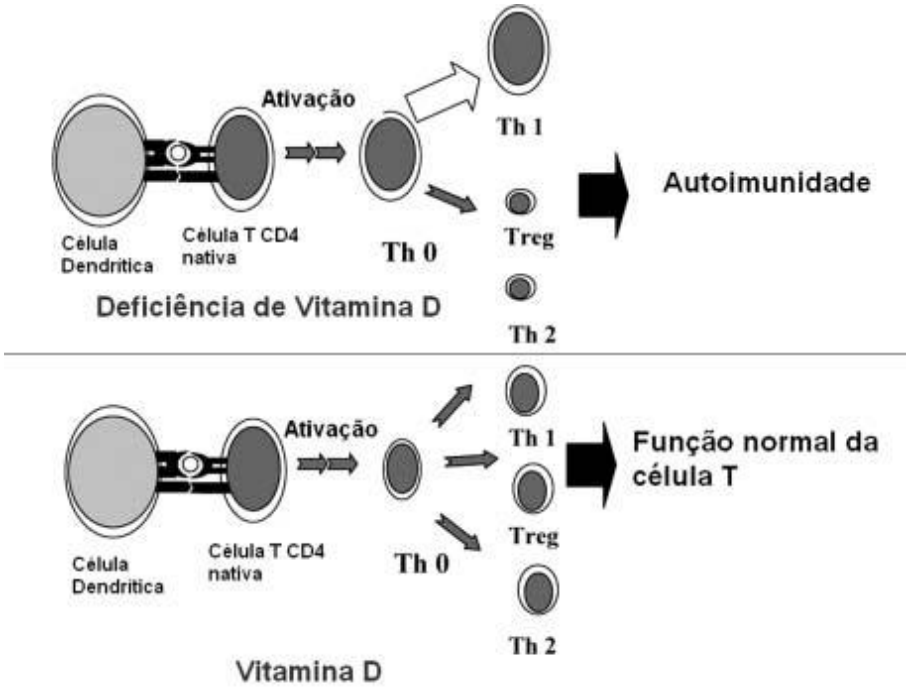

Figura 1 - Modelo para os efeitos da vitamina D sobre o desenvolvimento e função de células T. A vitamina D promove inibição de células Th1 e indução de outras subpopulações de células CD4+(Glicoproteína monomérica que possui 4 domínios de tipos de imunoglobulinas), incluindo células T regulatórias e Th2 (CANTORNA e MAHON, 2004).
• **CD** – diferenciação por agrupamento.

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar essa participação da vitamina D; dentre eles destacam-se (Figura 1):

- Regulação da diferenciação e ativação de linfócitos CD4, células envolvidas no desenvolvimento de processos autoimunes (CANTORNA e MAHON, 2004; SZODORAY, et al, 2008);
- Inibição, “in vitro”, da diferenciação de monócitos em células dendríticas (células apresentadoras de antígenos), interferindo na estimulação de células T(ARNSON, et al, 2007; SZODORAY, et al, 2008);
- Efeito, “in vivo”, imunossupressor direto sobre as células dendríticas (ARNSON, et al, 2007; SZODORAY, et al, 2008; LEVENTIS e PATEL, 2008);
- Inibição da produção de interleucina-12 (IL-12) e estimulação de interleucina-10 (IL-10) pelas células dendríticas maduras. A IL-12 promove o desenvolvimento de células Th1, células produtoras de interleucinas com função citotóxica, ao passo que a IL- 10 estimula a resposta Th2, células produtoras de interleucinas com função na

formação de anticorpos. Dessa forma, a vitamina D regula indiretamente a atividade autoimune das células CD4, célula precursora das células Th1 e Th2, por meio de sua ação sobre as células dendríticas (CANTORNA e MAHON, 2004);

- Estimulação da função de células “helper” Th2, levando a um aumento na produção de IL-4(ARNSON, et al, 2007; SZODORAY, et al, 2008; LEVENTIS e PATEL, 2008). Essa ação ainda não está bem definida, uma vez que outro estudo mostrou inibição da IL-4 (STAEVA e FREEDMAN, 2002);
- Aumento do número e função das células T regulatórias, cujo principal papel parece ser a manutenção da autotolerância. Na ausência de vitamina D, ocorre diminuição de células T regulatórias, as quais previnem a ativação de células T periféricas autorreativas. Isso contribuiria para o desenvolvimento de doenças autoimunes (CANTORNA e MAHON, 2004; SZODORAY, et al, 2008);
- Aumento dos níveis de fosfatase ácida, substância produzida a partir de macrófagos e que tem função bactericida (ARNSON, et al, 2007; SZODORAY, et al, 2008);
- Intensificação da atividade antimicrobiana, mediada por peptídeos endógenos (catelicidina e defensina), em monócitos, neutrófilos e outras linhagens celulares (SZODORAY, et al, 2008). Por exemplo, a vitamina D permite a erradicação do *Mycobacterium tuberculosis* por macrófagos humanos por meio da indução do sistema imune inato, levando à produção de catelicidina (KAMEN e ARANOW, 2008);
- Inibição da proliferação de linfócitos B e da produção de imunoglobulinas. Além disso, a diferenciação dessas células parece ser interrompida quando há exposição “in vitro” à vitamina D (BERTOLINI e TZANNO, 2000; ARNSON, et al, 2007; KAMEN e ARANOW, 2008). As ações sobre os linfócitos B parecem ser menos importantes, uma vez que essas células não apresentam quantidades apreciáveis de receptores de vitamina D (DELUCA e CANTORNA, 2001);
- Estimulação, “in vitro”, da fagocitose e da capacidade bactericida dos macrófagos além de inibir a capacidade apresentadora de antígenos dessas células e das células dendríticas (ARNSON, et al, 2007).

2.5.1 Vitamina D e doenças autoimunes - Estudos clínicos e experimentais têm fornecido evidências de que a vitamina D está envolvida na patogênese de algumas doenças autoimunes. Alguns têm mostrado uma relação entre a deficiência de

vitamina D e a prevalência de algumas doenças autoimunes, como diabetes mellitus, encefalomielite alérgica, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico e doença inflamatória intestinal (CANTORNA e MAHON, 2004; SZODORAY, et al, 2008). Esses pacientes também expressam uma maior frequência de polimorfismos genéticos para genes reguladores da vitamina D(CANTORNA e MAHON, 2004).

Sugere-se que a vitamina D e seus análogos não só previnam o desenvolvimento de doenças autoimunes, como também poderiam ser utilizados no tratamento destas (SZODORAY, et al, 2008). A suplementação de vitamina D tem-se mostrado terapeuticamente efetiva em vários modelos animais experimentais, como encefalomielite alérgica, artrite induzida por colágeno, diabetes mellitus tipo 1, doença inflamatória intestinal, tireoidite autoimune e lúpus eritematoso sistêmico (ARNSON, et al, 2007).

Além desses aspectos, pacientes com doenças autoimunes pré-existentes têm uma maior propensão à deficiência de vitamina D e isso pode ser explicado por vários fatores: menor capacidade física e exposição ao sol, bem como efeito colateral de medicamentos usados no tratamento (SZODORAY, et al, 2008).

2.5.2 Vitamina D e o sistema imunológico na doença renal crônica - O hiperparatireoidismo secundário ocorre freqüentemente na doença renal crônica e um dos eventos desencadeadores mais importantes deste processo é a deficiência na síntese de vitamina D, uma situação muito comum no contexto das doenças renais crônicas (GONZALEZ, et al, 2004; DEL VALE, 2007). Estudos retrospectivos recentes demonstraram que pacientes submetidos a hemodiálise que possuem níveis normais de vitamina D tinham menor chance do aparecimento de doenças cardiovasculares e doenças infecciosas (TENG, 2005).Assim, passou-se a postular que o uso terapêutico da vitamina D não estaria implicado apenas na redução da mortalidade por melhor manejo clinico do hiperparatireoidismo, mas por redução de morbi-mortalidade cardiovascular e infecciosa (ANDRESS, 2006), as duas principais causas de morte entre pacientes renais crônicos em terapia dialítica.

A vitamina D na sua forma ativada (calcitriol) é um potente agente imunomodulador. Em modelos animais existem evidências de que a vitamina D possa desempenhar um importante papel no controle das respostas efetoras imunes subseqüentemente a processos infecciosos ou após vacinação (ENIOUTINA, et al, 2007).

Em pacientes portadores de doenças renais crônicas, o tratamento com calcitriol injetável pode amplificar a resposta imunológica após vacinação contra influenza 15 e aumentar a captação de 25-hidroxivitamina D em monócitos isolados de pacientes em terapia dialítica (GALLIENI, 1995), importante para adequadas funções desse tipo celular.

Monócitos e macrófagos expostos a lipopolissacarideos derivados de bactérias ou ao próprio *Mycobacterium tuberculosis* apresentam uma expressiva regulação positiva dos genes que modulam a expressão do receptor para vitamina D e também na produção do próprio calcitriol, o que resulta na síntese de catelicidina, um peptídeo capaz de destruir o *M. tuberculosis*, assim como outros agentes bacterianos (DUSSO, 2005; HOLICK, 2006).

Além disso, outros efeitos imunobiológicos da vitamina D incluem um efeito antiinflamatório em macrófagos ativados (COHEN, 2007), regulação negativa de Linfócitos T, porém regulação positiva de diversos subtipos de Linfócitos T envolvidos na produção de Interleucina 10 (IL-10), que tem propriedades antiinflamatórias e anti-ateroscleróticas. Os modelos atuais da doença aterosclerótica incluem uma intrigante e interessante inter-relação entre Linfócitos T e macrófagos como estimuladores iniciais dos eventos que determinarão espessamento intimal e formação da placa aterosclerótica. Linfócitos Th1 infiltram o espaço subendotelial em resposta a presença de moléculas de lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (LDL-Ox), secretando localmente interferon gama (INF-γ), um potente ativador de macrófagos. Uma vez ativados, esses macrófagos secretam IL-1, IL-6, e TNF-α (Fator de necrose tumoral alfa), que determinam adicional recrutamento monocitário e promovem a produção de metaloproteinases teciduais, envolvidas diretamente no processo de remodelamento da parede vascular e que favorecem instabilidade em placas ateroscleróticas já formadas. Bastante interessante é que todos esses passos metabólicos e imunológicos podem ser inibidos pela vitamina D e estimulados por altos níveis de fosfato e paratormônio (ANDRESS, 2006; LEVIN, 2006), situações comumente vistas na doença renal crônica terminal.

2.5.3 Vitamina D no controle do câncer - Uma das mais intrigante e importante função da vitamina D no organismo é a sua habilidade para regular e diminuir o crescimento de células hiperproliferativas (HOLICK, 2002). Células normais e

cancerígenas que possuem receptores de vitamina D geralmente respondem ao tratamento a base de vitamina D diminuindo a proliferação e melhorando a maturação celulares. Por isto é racional o uso de vitamina D e seus análogos no controle da desordem hiperproliferativa da pele, mais conhecida como Psoríase (KRAGBALLE, et al, 1988).

SCHWARTZ, et al (1985) reportaram que as celular cancerígenas de próstata apresentavam capacidade enzimática para a ativação da vitamina D. Desde então diversos estudos vem comprovando que inúmeros tecidos normais do organismo e também células cancerígenas, incluindo câncer de cólon, seios e pulmões possuem a mesma capacidade de ativação da vitamina D (MARTINS, et al, 2007 e KENDRICK, et al, 2008).

Com isto, é razoável afirmar que o aumento da exposição ao sol ou o aumento da ingestão de vitamina D pela dieta, faz com que haja um aumento da vitamina D disponível para os tecidos como, cólon, seios e pulmões. Isto favorece a ativação da vitamina D nestes tecidos, propiciando uma regulação do crescimento celular além de diminuir a possibilidade de desenvolvimento de células hiperproliferativas. Assim a vitamina D ativada pode efetivamente manipular o crescimento celular e mantê-lo em um estado proliferativo normal na maioria das circunstâncias (MARTINS, et al, 2007 e KENDRICK, et al, 2008).

2.6 Ação da vitamina D no músculo cardíaco – A vitamina D é um importante pró-hormônio que tem por sua principal função promover a absorção de íons cálcio na luz intestinal. Contudo, com a descoberta que existem receptores de vitamina D espalhados pelos tecidos do organismo, os estudos agora estão sendo voltados para outras possíveis funções da vitamina D. Um alvo potencial destes estudos é o efeito desta vitamina sobre doenças cardiovasculares. Pesquisas recentes têm reportado que a deficiência de vitamina D está associada a um aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, incluindo: hipertensão, enfarte do miocárdio e isquemia cardíaca. Há estudos iniciais em andamento demonstrando, que a deficiência da vitamina em questão, favorece o desenvolvimento de hipertensão repentina e também morte súbita em pacientes com diagnóstico comprobatório de doença cardíaca. São poucos os estudos clínicos em andamento que estão avaliando o efeito da suplementação de vitamina D na prevenção de doenças cardíacas. Entretanto, o mecanismo de ação da vitamina D na prevenção

de doenças do coração ainda permanece obscuro, contudo existem fortes indícios que a vitamina D participa da regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Este sistema possui um papel importante na regulação da pressão eletrolítica sanguínea e a homeostase do volume sanguíneo (BALLERMANN, et al, 1991). Este sistema, também possui efeito direto sobre o músculo cardíaco e sistema circulatório, além de promover melhoria no controle da glicemia (JUDD e TANGPRICHA, 2009).

Já na falha cardíaca congestiva, que é uma doença na qual o coração não consegue suprir a demanda de bombeamento sanguíneo do organismo e pode ser causada por hipertensão, miopatias, diabetes, doenças da artéria coronária e deficiência das válvulas cardíacas (KANNEL, 2000), a intervenção por meio de uma estratégia nutricional a qual foi prescrito o uso de vitamina D auxiliou para que não houvesse um desenvolvimento e progressão da doença. Em uma triagem clínica em um hospital nos Estados Unidos, dois pesquisadores utilizaram a vitamina D para o controle da falha cardíaca congestiva. O resultado alcançado foi, os pacientes que receberam o tratamento a base de vitamina D mostraram uma melhora significativa na função do ventrículo esquerdo e conseqüentemente na qualidade de vida dos pacientes (WITTE e CLARK, 2005).

Em estudo realizado em pessoas com problemas cardíacos, onde foi proposto um tratamento a base de vitamina D, foi identificada uma diminuição no fator alfa de necrose tumoral e nas citocinas inflamatórias e houve um aumento da interleucina 10 e citocinas antiinflamatórias o que sugere que a vitamina possui um efeito protetor sobre o coração (SCHLEITHOFF, 2006).

2.7 Ação da vitamina D sobre o cérebro – Vários estudos vem evidenciando que o calcitriol está envolvido nas funções cerebrais. Também foi observado que os receptores de calcitriol foram encontrados nos neurônios e células glial e os genes que codificam as enzimas envolvidas no metabolismo do calcitriol também estão expressos nas células cerebrais (GARCION, et al, 2002).

Os relatos sobre os efeitos biológicos do calcitriol no sistema nervoso incluem a biosíntese de fatores neurotrópicos e no mínimo uma enzima envolvida na síntese de neurotransmissores. O calcitriol pode também inibir a síntese de óxido nítrico e aumentar os níveis de glutatione, sugerindo que a vitamina D age no cérebro com a função de detoxificação. Efeitos neuroprotetor e imunomodulador da vitamina D tem

sido descritos em diversos modelos experimentais, indicando um potencial valor do calcitriol no controle não farmacológico de doenças neurodegenerativas e neuroimunes. Além disto esta substância induz a morte de células de glioma, fazendo com que esta vitamina seja de grande valor no controle de tumores cerebrais (GARCION, et al, 2002).

2.8 Ação da vitamina D na secreção de insulina – Estudos tem indicado que o pâncreas possui receptores específicos para o calcitriol e que esta substância tem o poder de aumentar a secreção de insulina em ratos que apresentem deficiência de vitamina D. Neste estudo em questão foi comprovado que ratos que apresentavam deficiência de cálcio, porém apresentavam elevados níveis de calcitriol não apresentavam alterações na secreção de insulina (LEE, et al, 1994).

2.8.1 Vitamina D e o *Diabetes Mellitus* - É bem conhecida a relação do cálcio sérico e do PTH com o desenvolvimento do *Diabetes Mellitus* tipo 2 (LEVY, 1999); entretanto, atualmente, estudos em humanos sugerem que o calcitriol pode atuar como potente agente modificador do risco para o aparecimento dessa doença (GREGORI, et al, 2002; ZIPITIS e AKOBENG, 2008). Estudos clínicos e epidemiológicos confirmam essa hipótese, pois demonstram que indivíduos com redução na concentração de 25(OH)D sérica apresentam maior risco para desenvolver *Diabetes Mellitus* tipo 2 (HYPPONEN, et al, 2001; PITTAS, et al, 2007).

O desenvolvimento de *Diabetes Mellitus* tipo 2 envolve alterações na função das células-β do pâncreas e resistência periférica à ação da insulina. O calcitriol pode atuar nesses mecanismos em virtude da presença receptores de vitamina D nas células-β e de proteínas ligadoras de cálcio dependente de vitamina D no tecido pancreático (ISHIDA e NORMAN, 1988).

A vitamina D pode afetar a resposta insulínica ao estímulo da glicose direta ou indiretamente (ZEITZ, et al, 2003). O efeito direto parece ser mediado pela ligação do calcitriol ao receptor de vitamina D da célula-β. Alternativamente, a ativação da vitamina D pode ocorrer dentro das células-β pela enzima 1α-hidroxilase, expressa nessas células (BLAND, et al, 2004).

O efeito indireto é mediado pelo fluxo de cálcio intra e extracelular nas células-β. Zemel demonstrou que o aumento no calcitriol e no PTH induz maior influxo de cálcio para o interior das células (ZEMEL, 2003). Como a secreção de

insulina é um processo cálcio-dependente mediado pelo calcitriol e pelo PTH, o aumento nas concentrações destes, devido à insuficiência de calcidiol, pode reduzir a capacidade secretora dessas células (ISMAIL e NAMALA, 2000; ZEITZ, et al, 2003). Adicionalmente, a deficiência de calcidiol parece dificultar a capacidade das células-β na conversão da pró-insulina à insulina (BOURLON, et al, 1999; AYESHA, et al, 2001).

Com relação à ação do calcidiol na resistência à insulina, os efeitos podem também ser diretos, via estímulo da vitamina D para expressão do receptor da insulina, aumentando, assim, a resposta insulínica ao estímulo da glicose ou indiretos, via concentração de cálcio intracelular (MAESTRO, et al, 2000). O cálcio intracelular é essencial para mediar a resposta insulínica nos tecidos muscular e adiposo; desse modo, alterações na concentração de cálcio nesses tecidos podem contribuir para elevar a resistência periférica à ação da insulina, via redução da transdução de sinal e redução na atividade do transportador de glicose 4 (PITTAS, et al, 2007). De fato, alguns autores (CHIU, et al, 2004; SCRAGG, et al, 2004), mas não todos (ORWOL, et al, 1994), encontraram associação inversa entre o “status” da vitamina D e/ou do cálcio à resistência à insulina.

3. FISIOLOGIA ÓSTEO-MINERAL

A concentração intra e extracelular dos íons minerais cálcio, magnésio e fosfato é necessária tanto para o metabolismo sistêmico como para a formação e mineralização óssea. A homeostasia mineral depende da absorção no trato gastrintestinal, na excreção pelos rins e do depósito regulatório no esqueleto (FAVUS, 2006). Nesses três sítios, é fundamental a ação integrada entre o hormônio da paratireóide (PTH), a forma ativa da vitamina D - calcitriol, o FGF-23 - proteína que atua como hormônio e regula a excreção renal do fosfato e a ativação da vitamina D, e o receptor-sensor de cálcio (RSCa)(HOLICK E GARABEDIAN 2006).

3.1 TECIDO ÓSSEO - O tecido ósseo é um tipo especializado de tecido conjuntivo de sustentação, formado por células e por material extracelular calcificado,

denominado matriz óssea. As células que compõe o tecido ósseo são: osteoblastos, osteócitos e osteoclastos. A parte orgânica da matriz óssea é composta principalmente por fibras de colágeno do tipo I (que compõe cerca de 90% do peso seco do material orgânico) e é sintetizada pelos osteoblastos, que são as células responsáveis pela formação do osso. Este processo é denominado osteogênese (KESSEL, 2001). À medida que os osteoblastos são circundados pela matriz óssea que secretam, deixam de ser células poligonais e desenvolvem extensões longas e delgadas. Neste momento, o metabolismo dessas células se altera, cessam a síntese de matriz óssea e passam a ser chamadas osteócitos. Os osteócitos situam-se em cavidades ou lacunas no interior da matriz, mas mantém comunicação entre si através dos longos prolongamentos citoplasmáticos, que se intercalam e estabelecem vias de transporte de nutrientes e metabólitos. As células responsáveis pelo remodelamento ósseo são os osteoclastos. São células multinucleadas portadoras de grande quantidade de enzimas digestivas e capazes de erodir o tecido ósseo ao atacar a matriz, e, desta forma, participam do processo de remodelação do tecido e da regulação dos níveis plasmáticos de cálcio (KESSEL, 2001).

A matriz óssea recém formada constitui a porção orgânica não calcificada e recebe o nome de tecido osteóide. O tecido ósseo formado possui dois graus de organização histológica os quais caracterizam a forma imatura ou osso primário, e a forma matura ou tecido ósseo secundário (ROBEY e BOSKEY, 2006).

Estruturalmente, o tecido ósseo classifica-se em cortical (ou compacto) e trabecular (ou esponjoso). A calcificação do osso cortical atinge 80-90%, e 15-25% no osso trabecular. O osso cortical exerce função mecânica e protetora e o trabecular, em contato com a medula óssea e sua vascularização, desempenha função metabólica. A formação do osso depende da síntese e mineralização da matriz orgânica, constituída pelas fibras de colágeno tipo I, por proteínas não colágenas e pela substância amorfa (proteoglicanos e glicoproteínas). A matriz orgânica não mineralizada denomina-se osteóide. A parte inorgânica do tecido ósseo, responsável pela mineralização do tecido osteóide, é composta pelos íons cálcio e fosfato agrupado na forma de cristais de hidroxiapatita e por bicarbonato, magnésio, potássio, sódio e citrato. Os osteoblastos respondem pela síntese da matriz osteóide e sua mineralização, da qual participam diversas proteínas: proteínas nucleadoras, formadoras do mineral ósseo (colágeno e fosfoproteínas), e enzimas reguladoras da fosforilação e desfosforilação das fosfoproteínas (quinases

e fosfatase alcalina). A fosfatase alcalina (FA) estimula a mineralização por aumento da concentração local de fosfato, a partir da hidrólise de ésteres de fosfato, além de remover inibidores do crescimento da apatita e modificar as fosfoproteínas, que atuam como nucleadoras (ROBEY e BOSKEY, 2006).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A vitamina D é realmente uma substância indispensável para os animais e quando se acha que já foi esgotado todo e qualquer assunto a seu respeito, surgem pesquisas apontando novas funções da mesma nos mais diferenciados tecidos do organismo. Até o século passado os pesquisadores focavam seus trabalhos no metabolismo de absorção de cálcio, hoje, porém, os assuntos, a respeito de tal substância, passam por quase todos os tecidos do organismo. Isto vem frisar que nenhum assunto científico pode ser considerado esgotado. Sempre haverão novas descobertas desde pesquisadores se mantenham em constante pesquisa e busca pelo desconhecido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRESS, D.L. Vitamin D in chronic kidney disease: A systemic role for selective vitamin D receptor activation. **Kidney International**, v.69, p.33-43, 2006.

ARNSON, Y.; AMITAL, H.; SHOENFELD, Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetilogical and therapeutic considerations. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v.66, p.1137-42, 2007.

AYESHA, I.; BALA, T.S.; REDDY, C.V.; RAGHURAMULU, N. Vitamin D deficiency reduces insulin secretion and turnover in rats. **Diabetes, Nutrition & Metabolism**, v.14, n.2, p.78-84, 2001.

BALLERMANN, B.J.; ZEIDEL, M.L.; GUNNING, M.E.; BRENNER, B.M. Vasoactive peptides and the kidney. In: Brenner, B.M.; Rector, F.C. **The kidney**. Philadelphia, Pennsylvania, USA: W.B. Saunders Co, 1991, p.510–583.

BACILA, M. **Bioquímica Veterinária.** São Paulo: Robe editorial, 2003. 583 p.

BANDEIRA, F.; GRIZ, L.; DREYER, P.; EUFRAZINO, C.; BANDEIRA, C.; FREESE, E. Vitamin D deficiency: a global perspective. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.50, n.4, p.640-6, 2006.

BAYNES, J.; DOMINICZAK, M.H. **Bioquímica médica.** São Paulo: Manole, 2000. 566 p.

BERTOLINI, D.L.; TZANNO-MARTINS, C. Revisão: efeitos imunomoduladores da vitamina D. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.22, n.3, p.157-61, 2000.

BLAND, R.; MARKOVIC, D.; HILLS, C.E.; HUGHES, S.V.; CHAN, S.L.; SQUIRES, P.E.; et al. Expression of 25-hydroxivitamin D3-alpha-hydroxylase in pancreatic islets. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v.89-90, n.1-5, p.121-5, 2004.

BIEHL, R.R.; BAKER, D.H.; DeLUCA, H.F. 1 α hydroxilated cholecalciferol compounds act addtively with microbial phytase to improve phosphorus, zinc and manganese utilization in chicks feed soy-based diet. **The Journal of Nutrition**, Madison, USA, 1995.

BIRGE, S.J.; HADDAD, J.G. 25-Hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism. **The Journal of Clinical Investigation**, v.56, p.1100-7, 1975.

BOLLAND, R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. **Endocrine Reviews**, v.7, p.434-48, 1986.

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

BOURDEAU, J.E.; ATTIE, M.F. Calcium metabolism. In: Maxwell & Kleeman's. **Clinical disorders fluids and eletrolites metabolism**. 5.ed. McGraw Hill, 1994, p. 243-306.

BOURLON, P.M.; BILLAUDEL, B.; FAURE-DUSSERT, A. Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. **Journal of Endocrinology**, v.160, n.1, p.87-95, 1999.

BRINGHURST, F.R. Calcium and phosphate distribution, turnover, and metabolic actions. In: DeGroot LJ, editor. **Endocrinology**. 3.ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995, p.1015-43.

BROWN, E.M. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. **American Journal of Medicine**, v.106, p.238-53, 1999.

BROWN, E.M.; JÜPPNER, H. Parathyroid hormone: synthesis, secretion, and action. In: Favus, M.J. **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.** 6.ed. Washington DC: The American Society for Bone and Mineral Research, 2006, p.90-99.

CAMPBELL, M.K. **Bioquímica.** Porto Alegre: Artmed, 2000. 751 p.

CANTORNA, M.T.; MAHON, B. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. **Society for Experimental Biology and Medicine,** Maywood, v.229, n.11, p.1136-42, 2004.

CARTER, S.D.; CRMWELL, G. L.; COMBS, T. R.; COLOMBO, G. The determination of serum concentrations of osteocalcin in growing pigs and its relationship to end-measures of bone mineralization. **Journal of Animal Science**, n. 74, p.2719-2729, 1996.

CASHMANN, K.D. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. **British Journal of Nutrition**, v.87(2Suppl), p.169-177, 2002.

CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. **Bioquímica Ilustrada**, 2.ed. Porto Alegre: Artes Médicas Ed., 1996.

CHIU, K.C.; CHU, A.; GO, V.L.; SAAD, M.F. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.79, n.5, p.820-5, 2004.

COHEN, L. M., et al. The anti-inflammatory activity of 1,25 dihydroxyvitamin D3 in macrophages. **Journal of Steroid and Biochemical Molecular Biology**, v.103, p.558-562, 2007.

CREIGHTON, D.L.; MORGAN, A.L.; BOARDLEY, D.; BROLINSON, P.G. Weight-bearing exercise and markers of bone turnover in female athletes. **Journal of Applied Physiology**, v.90, p.565-570, 2001.

CURRY, O.B.; BASTEN, J.F.; FRANCIS, M.J.; SMITH, R. Calcium uptake by sarcoplasmatic reticulum of muscle from vitamin D deficient rabbits. **Nature**, v.249, p.83-84, 1974.

DEL VALLE, E., et al. Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. **Hemodialysis International**, v.11, n.3, p.315-321, 2007.

DELUCA, H.F.; CANTORNA, M.T. Vitamin D – its role and uses in immunology **FASEB Journal**, v.15, p.2579-85, 2001.

DEWEY, C. E. Diseases of the nervous and locomotor systems. In: STRAW, B. E.; ZIMMERMAN, J. J.; D`ALLAIRE, S.; TAYLOR, D. J. **Diseases of swine**. 9.ed., Ames: Blackwell Publishing, 2006, p.87-112.

DUSSO, A.S.; BROWN, A.J.; SLATOPOLSKY, E. **Vitamin D. American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v.289, p.F8-F28, 2005.

EDWARDS J.R; H.M., ELLIOT, M.A., SOONCHARERNYING, S. Effects of dietary calcium on tibial dyschondroplasia. Interaction with light, cholecalciferol, 1,25-dihydroxycholecalciferol, protein, and synthetic zeolite. **Poultry Science**, v.71, n.12, p.2041-2055, 1992.

ENIOUTINA, E.Y.; BAREYAN, D.; DAYNES, R.A. Vitamin D3-mediated alterations to myeloid dendritic cells trafficking “in vivo” expand the scope of their antigens presenting properties. **Vaccine**, v.25, n.7, p.1236-1249, 2007.

FAVUS, M.J.; BUSHINSKY, D.A.; LEMANN Jr 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.** 6.ed**.** Washington DC: The American Society for Bone and Mineral Research, 2006, p.76-83.

GALLIENI, A., et al. Kinetics of monocyte 1-α hydroxylase in renal failure. **American Journal of Physiology**, v.268, p.F746-F753, 1995.

GARCION, E.; WION-BARBOT, N.; MONTERO-MENEI, C.N.; BERGER, F.; WION, D. New clues about vitamin D functions in the nervous system **Endocrinology & Metabolism**, 2002.

GLERUP, H.; MIKKELSEN, K.; POULSEN, L. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. **Calcified Tissue International**, v.66, p.419-24, 2000.

GONZALEZ, E.A.; SACHDEVA, A.; OLIVER, D.A.; MARIN, K.J. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease: a single center observational study. **American Journal of Nephrology**, v.24, n.5, p.503-510, 2004.

GREGORI, S.; GIARRATANA, N.; SMIROLDO, S.; USKOKOVIC, M.; ADORINI, L. A 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. **Diabetes**, v.51, n.5, p.1367-74, 2002.

GRUDTNER, V.S.; WEINGRILL, P.; FERNANDES, A.L**.** Aspectos na absorção no metabolismo do cálcio e vitamina D. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.37, n.3, p.143-151, 1997.

HARNDEN, D.; KUMAR, R.; HOLICK, M.F.; DELUCA, H.F. Side chain metabolism of 25-hydroxy-[26, 27–14C] vitamin D3 and 1, 25-dihydroxy-[26, 27– 14C] vitamin D3 in vivo. **Science**, v.93, p.493–4, 1976.

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.** 6.ed. Washington DC: The American Society for Bone and Mineral Research, 2006, p.106-114.

HOLICK, M.F. High prevalence of Vitamin D inadequacy and implications for health. **Mayo Clinic Proceedings**, v.81, p.353-73, 2006.

HOLICK, M.F. Vitamin D. The underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. **Current Opinion in Endocrinology & Diabetes**, v.9, p.87–98, 2002.

HYPPONEN, E.; LARA, E.; REUNANEN, A.; JARVELIN, M.R.; VIRTANEN, S.M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. **Lancet**, v.358, n.9292, p.1500-3, 2001.

ISHIDA, H.; NORMAN, A.W. Demonstration of a high affinity receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in rat pancreas. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.60, n.2-3, p.109-17, 1988.

ISMAIL, A.; NAMALA, R. Impaired glucose tolerance in vitamin D deficiency can be corrected by calcium. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v.11, n.3, p.170-5, 2000.

JUDD, S.E.; TANGPRICHA, V. Vitamin D deficiency and the risk for a cardiovascular disease. **The American Journal of the Medical** Sciences, v.338, n.1, p.40-44, 2009.

KAMEN, D.; ARANOW, C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. **Current Opinion in Rheumatology**, v.20, p.532-7, 2008.

KANNEL, W.B. Incidence and epidemiology of heart failure. **Heart Failure Reviews**, v.5, p.167–73, 2000.

KENDRICK, J.; TARGHER, G.; SMITS, G.; CHONCHOL, M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Atherosclerosis**, p.1-6, 2008.

KESSEL, R.G. **Histologia Médica Básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 511 p.

KOLB, E.; GÜRTLER, H.; KETZ, A.; SCHRÖDER, L.; SEIDEL, H. **Fisiologia Veterinária.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1984. 612 p.

KRAGBALLE, K.; BECK, H.I.; SOGAARD, H. Improvement of psoriasis by a topical vitamin D3 analogue (MC903) in a double-blind study. **British Journal of Dermatology**, v.119, p.223–30, 1988.

LEE, S.; CLARK, S.A.; GILL, R.K.; CHRISTAKOS, S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. **Endocrinology**, v.134, p.1602-1610, 1994.

LEHNINGER, A.L.; NELSON, D. L.; COX, M. M..**Principles of Biochemistry**. 2.ed. New York: Worth Publishers, 1995.

LEVIN, A. Kidneys, Hearts, Hormones and Immunomodulators: Integrated Understandings. **Blood Purification**, v.24, p.46-50, 2006.

LEVY, J. Abnormal cell calcium homeostasis in type 2 diabetes mellitus: a new look on old disease. **Endocrine Journal**, v.10, n.1, p.1-6, 1999.

LIU, S.; QUARLES, L.D. How fibroblast growth factor 23 works. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v.18, p.1637-47, 2007.

MAESTRO, B.; CAMPIÓN, J.; DÁVILA, N.; CALLE, C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. **Endocrine Journal**, v.47, n.4, p.383-91, 2000.

MARTINS, D.; WOLF, M.; PAN, D.; ZADSHIR, A.; TAREEN, N.; THADHANI, R. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Healthy and Nutrition Examination Survey. **Archives Internal Medicine.** v.167,n.11 p.1159-1165, 2007.

MENKES, A.; MAZEL, S.; REDMOND, R.A.; KOFFLER, K.; LIBANATI, C.R. Strength training increases regional bone mineral density and bone remodeling in middle-aged and older men. **Journal of Applied Physiology**, v.74, p.2478-84, 1993.

MIYASHIRO, K.; KUNII, I.; MANNA, T.D.; MENEZES FILHO, H.C.; DAMIANI, D.; SETIAN, N.; HAUACHE, O.M. Severe hypercalcemia in a 9-year-old Brazilian girl due to a novel inactivating mutation of the calcium-sensing receptor. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, p.5936-41, 2004.

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

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger Principles of Biochemistry**. [S.I.]. 4.ed., W. H. Freeman, 2005.

NEMETH, E.F. Pharmacological regulation of parathyroid hormone secretion. **Current Pharmaceutical Design**, v.8, p.2077-87, 2002.

OLIVEIRA, F.L.C.; ESCRIVÃO, M.A.M.S. Osteoporose. In: Lopes, F.A. **Nutrição e dietética em clínica pediátrica.** São Paulo: Brasil ALD, 2003, p.189-199.

ORWOLL, E.; RIDDLE, M.; PRINCE, M. Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.59, n.5, p.1083-7, 1994.

PEDROSA, M. A. C. ; CASTRO, M. L. Papel da vitamina D na função neuro-muscular. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.49, n.4, 2005.

PETTIFOR, J.M. Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents. **Endocrinology Metabolism Clinics of North America**, v.34, p.537-53, 2005.

PITTAS, A.G.; LAU, J.; HU, F.B.; DAWSON-HUGHES, B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.92, n.6, p.2017-29, 2007.

POINTON, J.J.; FRANCIS, M.J.; SMITH, R. Effect of vitamin D deficiency on sarcoplasmatic reticulum function and troponin C concentration of rabbit skeletal muscle. **Clinical Science**, v.57, p.257-63, 1979.

PROWEDINI, D.M.; TSOUKAS, C.D.; DEFTOS, L.J.; MANOLAGAS, S.C. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. **Science*.*** V.16, n.221, p.1181–1183, 1983.

ROBEY, P.G; BOSKEY, A.L. Extracellular matrix and biomineralization of bone. In: Favus, M.J. **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism**. 6.ed. Washington DC: The American Society for Bone and Mineral Research, 2006, p.12-9.

RODMAN, J.S.; BAKER, T. Changes in the kinetics of muscle contraction in vitamin D depleted rats. **Kidney International**, v.13, p.189-93, 1978.

SCHLEITHOFF, S.S.; ZITTERMANN, A.; TENDERICH, G.; BERTHOLD, H.K.; STEHLE, P.; KOERFER, R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.83, p.754 –9, 2006.

SCRAGG, R.; SOWERS, M.; BELL, C. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Diabetes Care**, v.27, n.12, p.2813-8, 2004.

SORENSEN, O.H.; LUND, B.; SALTIN, B.; ANDERSEN, R.B.; HJORTH, L.; MELSEN, F. et al. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydrxycholecalciferol and calcium. **Clinal Science**, v.56, p.157-161, 1979.

SPENCER, H.; KRAMER, L.; OSIS, D. Effect of calcium on phosphorus metabolism in man**. American Journal of Clinical Nutrition**, v.40, n.2, p.219-25, 1984.

STAEVA-VIEIRA, T.P.; FREEDMAN, L.P. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFNgamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4+ T cells. **The Journal of Immunology**, v.168, p.1181-9, 2002.

SZODORAY, P.; NAKKEN, B.; GAAL, J.; JONSSON, R.; SZEGEDI, A.; ZOLD, E.; et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. **Scandinavian Journal of Immunology**, v.68, n.3, p.261-9, 2008.

TENG, M., et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. **The New England Journal of Medicine**, v.349, p.446-456, 2003.

TENG, M., et al. Activated Injectable Vitamin D and hemodialysis survival: A historical cohort study. **Journal of American Society of Nephrology**, v.16, p.1115-1125, 2005.

TURNBERG, L.A.; RILEY, S.A.: Digestion and absortion of nutrients and vitamins. **In Sleisenger & Fordtram: Gastrointestinal Disease**, 5ª ed, Saunders, p. 977-1008, 1993.

TURNBERG, L.A.; RILEY, S.A.: Digestion and absortion of nutrients and vitamins. In: Sleisenger & Fordtram. **Gastrointestinal Disease**. [S.I.]. 5.ed, Saunders, 1993, p. 977-1008.

WERTZ,A.E.; KNIGHT, T.J.; TRENKLE, A.; SONON, R.; HORST, R.L.; E. J. HUFFLONERGAN, E.J.; BEITZ, D. C. Feeding 25-hydroxyvitamin D3 to improve beef tenderness. **Journal of Animal Science**, v.82, p.1410-1418, 2004.

WITTE, K.K.; CLARK, A.L. Chronic heart failure and multiple micronutrient supplementation: realistic hope or idealistic conjecture? **Heart Failure Monitoring**, v.4, p.123–9, 2005.

ZEITZ, U.; WEBER, K.; SOEGIARTO, D.W.; WOLF, E.; BALLING, R.; ERBEN, R.G. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. **FASEB J**, v.17, n.3, p.509-11, 2003.

ZEMEL, M.B. Mechanisms of dairy modulation of adiposity. **Journal of Nutrition**, v.133, p.252S-256S, 2003.

CAPÍTULO 2

PESQUISA CIENTÍFICA

EFEITO DA VITAMINA D ATIVADA NO DESEMPENHO ZOOTÉCNICO E QUALIDADE ÓSSEA DE SUÍNOS

Artigo foi redigido de acordo com as normas da

Revista Archives of Veterinary Science

EFEITO DA VITAMINA D ATIVADA NO DESEMPENHO ZOOTÉCNICO E QUALIDADE ÓSSEA DE SUÍNOS

RESUMO

Este estudo tem por objetivo verificar a atuação da suplementação de vitamina D ativada na ração de suínos, no período que vai de 28 dias de vida do animal até o abate, observando o seu efeito no desempenho zootécnico e qualidade óssea dos animais. No experimento foram utilizados 600 suínos comerciais da linhagem Danbred em delineamento completamente casualizado composto de dois tratamentos compostos de trezentos animais cada. No grupo tratado foi fornecida uma ração suplementada com vitamina D ativada. Durante o experimento foram realizadas três pesagens, ao nascimento, ao desmame e no abate. A avaliação da qualidade óssea foi realizada pelos métodos de morfometria, densitometria e resistência óssea e pela avaliação dos aprumos e padrão de movimentação dos animais. Não houve efeito da suplementação no desempenho zootécnico, na densidade e na resistência óssea. Também não foi possível observar alterações significativas nos aprumos e na movimentação dos animais. Entretanto na morfometria óssea foi observada diferença significativa ($P<0,05$) no comprimento do metacarpo, na largura do metacarpo em sua porção mais estreita e na largura da metáfise.

Palavras chave

Densitometria óssea; hidroxicolecalciferol; morfometria; suínos; vitamina D; resistência óssea

ABSTRACT

This study it has for objective to verify the performance of the addition of activated vitamin D in the feed of swines in the period that went of 28 days of life of the animal until the slaughtered, observing the effect in the bone resistance and its consequences in the performance of the animals. In the experiment 600 commercial swines Danbred had been used and was organized in a complete randomized design of two treatments composites of three hundred animals each. In the treat group a feed supplemented with the HyD® was supplied. During the experiment three measured of the weight had been carried through, in the birth, in the weaning and in the slaughtered. The evaluation of addition was measured by the methods of shape measured, density measured and bone resistance. Also the possible consequences for a deficit bone formation had been evaluated and the used parameters had been shutting line degree of limb angulations and movement of the animals. It did not have effect of the supplementation in the bone density and the bone resistance. Also it was not possible to observe significant alterations in the performance of the animals, in the limb angulations and the movement of the animals. However in the bone shape measured significant difference (P<0,05) in the length of metacarpus, the width of metacarpus in its narrower portion was observed and in the width of metaphysis.

Key words

calciferol; bones; metacarpus; supplementation; metaphysis;

INTRODUÇÃO

Durante a evolução genética dos suínos comerciais, houve uma tendência nas pesquisas para o desenvolvimento de linhagens que priorizavam o ganho de peso diário e a conversão alimentar. Isto se deve ao fato que o mercado consumidor sempre buscou suínos que possuíssem o menor custo com alimentação, que representa aproximadamente 60% do custo do suíno terminado. Devido a este direcionamento, algumas outras características relacionadas com o bom desenvolvimento dos animais, resistência a enfermidades, capacidade respiratória, capacidade circulatória, estrutura óssea, entre outras, não foram consideradas no melhoramento genético (FÁVERO E FIGUEIREDO, 2009).

Um dos problemas freqüentemente observados na criação intensiva de suínos é a alta velocidade de ganho de peso dos animais, gerando um estresse biomecânico sobre a estrutura óssea dos suínos, a qual nem sempre esta bem desenvolvida para suportar este aumento de peso rápido. Conseqüentemente, muitas vezes ocorrem perdas de animais em períodos que antecedem o abate devido à ocorrência de fraturas, principalmente de ossos longos. O mais grave é que o custo de um animal que é perdido nesta fase é elevado, pois o mesmo já consumiu uma grande quantidade de ração (BARCELLOS E SOBESTIANSKY, 2007).

Outro problema que é observado com freqüência, é que a velocidade de crescimento ósseo não é proporcional a velocidade de ganho de peso, por este motivo os suínos tendem a ficar deitados no período final de terminação e muitas vezes isto leva a uma perda de estrutura muscular e conseqüente perda de peso corpóreo (BARCELLOS E SOBESTIANSKY, 2007).

A vitamina D desempenha um papel fisiológico fundamental na formação e manutenção da estrutura esquelética bem como na homeostasia do cálcio no organismo. Como para a produção de vitamina D pelo organismo é necessária a atuação dos raios ultravioletas (PETTIFOR, 2005) e tendo em vista que os suínos são produzidos em confinamento, com pouca ou nenhuma exposição ao sol, se faz obrigatório a suplementação de vitamina D nas rações para suprir as necessidades dos animais.

Para que a vitamina D desempenhe suas funções no organismo ela precisa ser ativada e este processo tem início após a hidroxilação da vitamina D_3 no fígado.

Por este motivo qualquer alteração no mecanismo hepático interfere neste processo diminuindo o efeito da suplementação (HOLICK, 2006). Alguns estudos têm sido realizados com o intuito de verificar o efeito da suplementação da forma já ativada da vitamina D no metabolismo de animais de produção (WERTZ, et al 2004; BRITO, 2008; TORRES, 2008).

Diante do exposto o presente projeto teve por objetivo verificar o efeito em parâmetros zootécnicos e ósseos em suínos alimentados com ração suplementada com vitamina D ativada (25-hidroxicolecalciferol).

MATERIAL E MÉTODOS

Local e Animais

O experimento foi realizado em duas granjas tecnificadas de suínos localizadas no estado do Paraná. Ambas apresentavam instalações e manejo de boa qualidade.

O experimento teve início em uma granja Unidade Produtora de Leitões, onde experimento foi conduzido da fase da desmama até a saída de creche. Foram utilizados 600 leitões da linhagem Danbred, sem distinção de sexo. Os leitões foram pesados individualmente e alojados na creche, divididos em 24 baias contendo 25 leitões cada uma, sendo dois tratamentos: Doze baias foram destinadas para os animais que receberam ração suplementada com vitamina D ativada, que foi o grupo teste e 12 baias para os animais que receberam uma ração base, que foi o grupo controle. A distribuição das baias por tratamento na sala de creche foi aleatória.

A segunda fase do experimento foi desenvolvida em uma unidade de terminação. Esta granja tem capacidade de alojamento de seiscentos suínos dispostos em sessenta baias contendo dez suínos cada uma. Foram alojados 580 suínos, sendo 290 controle e 290 teste. Os animais ficaram distribuídos aleatoriamente em 58 baias contendo 10 animais cada. O período de permanência foi da saída de creche até os animais atingirem o peso de abate, em torno de 120 Kg.

Nas duas fases, os animais que adoeceram foram medicados e, os que ficaram muito debilitados foram retirados do experimento e colocados em baias enfermaria. Os leitões que vieram a óbito foram necropsiados para serem tomadas

as devidas providências e minimizar o impacto no experimento, porém não houve reposição nem dos que foram para enfermaria nem os que vieram a óbito.

Rações

Durante o primeiro período foram utilizados três tipos de ração: Pré inicial 2, de 28 até 35 dias de vida do leitão; pré inicial 3, de 36 dias até 42 dias de vida do leitão e ração inicial, de 43 dias até 60 dias de vida do leitão. A formulação e os níveis nutricionais estão contidos na tabela Nº 1.

Na segunda fase os animais consumiram quatro tipos de ração: Ração inicial, de um a doze dias de alojamento, ração crescimento do 13º até o 62º dia de alojamento, ração terminação 1 do 63º até 88º de alojamento e por fim a ração terminação 2 do 89º dia de alojamento até o abate. A formulação e os níveis nutricionais estão contidos nas tabelas Nº 2 e 3.

Todas as rações utilizadas durante o experimento estavam dentro dos níveis ideais recomendados para cada fase de vida do suíno em conformidade com a Tabela Brasileira para Aves e Suínos (ROSTAGNO et al, 2005).

O produto HyD® é composto por 25- hidroxivitamina D_3 misturada a amido e dextrina, sendo estabilizado com arcorbato de sódio e também pode conter óleo de coco. O produto comercial HyD® foi misturado às rações na fábrica de ração na quantidade de 180 g/ton, obtendo-se uma dose de 50 mg/ton de 25-hidroxicolecalciferol, sendo que o grupo tratado recebeu suplementado desde o desmame até atingir o peso de abate.

Tabela Nº 1 – Formulação e níveis nutricionais das rações pré inicial 2 e 3 e inicial UPL

FORMULAÇÃO %	RAÇÕES UTILIZADAS		
	PRÉ INICIAL 2	R. PRÉ INICIAL 3	R. INICIAL UPL
MILHO	46,80	51,57	58,43
FARELO DE SOJA 46%	15,00	23,00	25,64
PLASMA SANGUINEO U.F.	3,00	1,50	-
SORO DE LEITE EM PO 25KG	2,50	-	-
OLEO SOJA DEG.	3,36	3,22	2,50
LISINA LIQ AJILYS 64	0,61	0,52	0,62
L-THREONINE 98.5%	0,07	0,08	0,14
PREMIX VITAMÍNICO+MINERAL	1,00	1,00	-
PREMIX MINERAL	-	-	0,10
PREMIX VITAMÍNICO	-	-	0,10
OUTROS INGREDIENTES	31,02	19,10	12,47
Total Batch	100,00	100,00	100,00
	-	-	-
NÍVEIS NUTRICIONAIS	**RAÇÕES UTILIZADAS**		
	PRÉ INICIAL 2	**R. PRÉ INICIAL 3**	**R. INICIAL UPL**
PROTEINA BRUTA %	19,56	20,42	19,00
EXTRATO ETEREO %	6,82	6,88	6,07
FIBRA BRUTA %	1,23	1,61	1,73
CÁLCIO %	0,74	0,70	0,90
FÓSFORO TOTAL %	0,65	0,63	0,53
FÓSFORO DISPONÍVEL %	0,44	0,40	0,40
SODIO %	0,41	0,20	0,20
LACTOSE %	10,00	2,49	-
M MINERAL %	6,10	4,85	4,33
EN MET SUÍNO Kcal/Kg	3450	3451	3406
PROT. LACTEA %	2,59	0,69	-
MET+CIS DIG SUI %	0,76	0,70	0,64
MET DIG SUI %	0,47	0,43	0,40
LIS DIG SUI %	1,35	1,25	1,15
TRE DIG SUI %	0,85	0,79	0,72
TRP DIG SUI %	0,23	0,22	0,20
ARG DIG SUI %	1,00	1,16	-
VAL DIG SUI %	0,81	0,83	-

Tabela Nº 2 – Formulação e níveis nutricionais das rações: Inicial, crescimento e crescimento especial.

FORMULAÇÃO %	RAÇÕES UTILIZADAS		
	R. INICIAL	R. CRESCIMENTO	R. CRESCIMENTO ESPECIAL
MILHO	60,35	69,98	68,97
FARELO DE SOJA 46%	28,50	24,40	25,40
Oleo de Soja	1,40	2,30	2,00
L-LISINA (78.8%)	0,20	0,25	0,24
Premix mineral	0,10	0,10	0,10
DL-METIONINA	0,05	0,11	0,11
L-THREONINE 98.5%	0,05	0,07	0,08
Premix vitamínico	0,04	0,03	0,02
OUTROS INGREDIENTES	9,30	2,76	3,07
Total Batch	100,00	100,00	100,00

NÍVEIS NUTRICIONAIS	RAÇÕES UTILIZADAS		
	R. INICIAL	R. CRESCIMENTO	R. CRESCIMENTO ESPECIAL
PROTEINA BRUTA %	18,84	16,74	17,14
EXTRATO ETEREO %	4,91	5,23	4,96
FIBRA BRUTA %	1,92	1,79	1,82
CÁLCIO %	0,86	0,75	0,85
FÓSFORO TOTAL %	0,60	0,55	0,58
FÓSFORO DISPONÍVEL %	0,42	0,33	0,35
SODIO %	0,19	0,19	0,19
ARGININA %	1,23	1,09	1,12
LISINA %	1,14	1,05	1,07
METIONINA %	0,32	0,34	0,34
METIONINA + CISTINA %	0,64	0,63	0,64
TRIPTOFANO %	0,22	0,17	0,17
TREONINA %	0,68	0,62	0,65
VALINA %	0,82	0,73	0,75
M MINERAL %	4,45	4,78	5,10
EN MET SUÍNO Kcal/Kg	3363	3325	3311
MET+CIS DIG SUI %	0,57	0,56	0,57
MET DIG SUI %	0,30	0,31	0,32
LIS DIG SUI %	1,03	0,94	0,96
TRE DIG SUI %	0,59	0,53	0,56
TRP DIG SUI %	0,18	0,15	0,16

Tabela Nº 3 – Formulação e níveis nutricionais das rações: Terminação 1 e terminação 2.

FORMULAÇÃO %	RAÇÕES UTILIZADAS	
	R. TERMINAÇÃO 1	**R. TERMINAÇÃO 2**
MILHO	64,35	71,15
FARELO DE SOJA 46%	31,60	24,90
Oleo de Soja	2,10	-
CALCARIO CALCITICO	0,90	2,30
FOSF. MONOBICÁLC	0,38	0,75
Sal Comum	0,45	0,55
L-LISINA (78.8%)	0,02	0,11
Premix mineral	0,10	0,10
DL-METIONINA	0,03	-
L-THREONINE 98.5%	0,04	0,12
Premix vitamínico	0,02	0,02
Total Batch	100,00	100,00

NÍVEIS NUTRICIONAIS	RAÇÕES UTILIZADAS	
	R. TERMINAÇÃO 1	**R. TERMINAÇÃO 2**
PROTEINA BRUTA %	19,68	16,87
EXTRATO ETEREO %	4,95	3,99
FIBRA BRUTA %	2,00	1,81
CÁLCIO %	0,65	1,10
FÓSFORO TOTAL %	0,42	0,47
FÓSFORO DISPONÍVEL %	0,30	0,25
SODIO %	0,19	0,23
ARGININA %	1,33	1,11
LISINA %	1,07	0,96
METIONINA %	0,31	0,31
METIONINA + CISTINA %	0,65	0,61
TRIPTOFANO %	0,21	0,17
TREONINA %	0,72	0,68
VALINA %	0,88	0,74
M MINERAL %	4,14	5,58
EN MET SUÍNO Kcal/Kg	3381	3328
MET+CIS DIG SUI %	0,57	0,53
MET DIG SUI %	0,28	0,28
LIS DIG SUI %	0,95	0,84
TRE DIG SUI %	0,62	0,59
TRP DIG SUI %	0,19	0,15

Exames clínicos

Semanalmente os animais foram inspecionados para constatação de qualquer anormalidade. Estas vistorias foram realizadas pelos técnicos responsáveis pela granja. Os técnicos avaliaram em cada baia a presença de diarréia, claudicação,

artrite e outras doenças. Todas as observações foram anotadas em planilha específica.

Uma vez por mês, uma equipe de Médicos Veterinários treinados realizou inspeção detalhada dos animais. Em cada baia foi realizada avaliação da presença de artrite, claudicação e uniformidade do lote.

No final da terminação, os animais foram pesados individualmente e foi feita uma avaliação do ganho de peso diário e da conversão alimentar dos animais. Neste mesmo período foi realizada uma avaliação visual para constatação de possíveis problemas aprumos, conforme metodologia utilizada para classificação de reprodutores pela empresa Pic Agroceres(conforme tabela Nº 5).

Durante a fase de terminação, 30 dias antes do abate, foram escolhidos aleatoriamente 30 animais do grupo teste e 30 animais do grupo controle. Foi realizada a coleta de sangue destes animais por meio de punção da veia jugular. O soro foi separado por meio de centrifugação e posteriormente congelado à – 20 C^0 para mensuração da fosfatase alcalina.

Terminado o período de engorda, os animais foram abatidos em um frigorífico localizado na cidade de Carambeí – PR.

Após o abate foi retirada a porção distal do membro torácico direito dos animais marcados, por meio de desarticulação da articulação carpo-metacarpeana. As extremidades podais foram transportadas em caixa isotérmica com gelo até a Universidade Federal do Paraná. No dia seguinte foi realizada a dissecação dos ossos e separados os metacarpos mediais e laterais que laterais, que foram então congelados à -20^0C.

Mensuração da fosfatase alcalina

A mensuração da fosfatase alcalina foi realizada pela método de Roy modificado, conforme recomendado pelo fabricante do kit[1] e a leitura foi realizada em espectofotômetro CELM SBA - 200. O valor da fosfatase alcalina foi realizada multiplicando-se o valor da absorbância da amostra pelo fator de calibração do aparelho.

[1] In Vitro Diagnóstica LTDA.

Ensaio de Resistência óssea

Os ensaios de resistência óssea foram realizados no laboratório de Anatomia da Madeira da UFPR. Utilizou-se o equipamento de ensaio EMIC DL 2000 com célula de carga de 2 kN. Para o ensaio foi padronizado um método de ensaio de flexão. A distância entre apoio dos ossos foi de 3 cm e a velocidade de descida da célula de carga foi de 1 mm/seg. O ensaio foi conduzido até obter a força máxima para romper o osso. Para este exame, utilizaram-se os metacarpos laterais, que após o ensaio foram recongelados para posterior exame de densitometria.

Morfometria óssea

Para o exame de morfometria os metacarpos mediais foram serrados longitudinalmente e fotografados com máquina digital Sony Cyber Shot DSC P 100 (Figura 2). As imagens foram analisadas no software Epona tech Metron V 3.0. Os parâmetros considerados foram comprimento, largura na parte mais estreita do metacarpo, largura da epífise, largura da metáfise e espessura da cortical óssea. Utilizando-se do software citado acima foram efetuadas as medições dos parâmetros descritos anteriormente, com a finalidade de observar se houve alguma alteração em comprimento, largura e espessura do grupo teste em relação ao grupo controle.

FOTO Nº 1

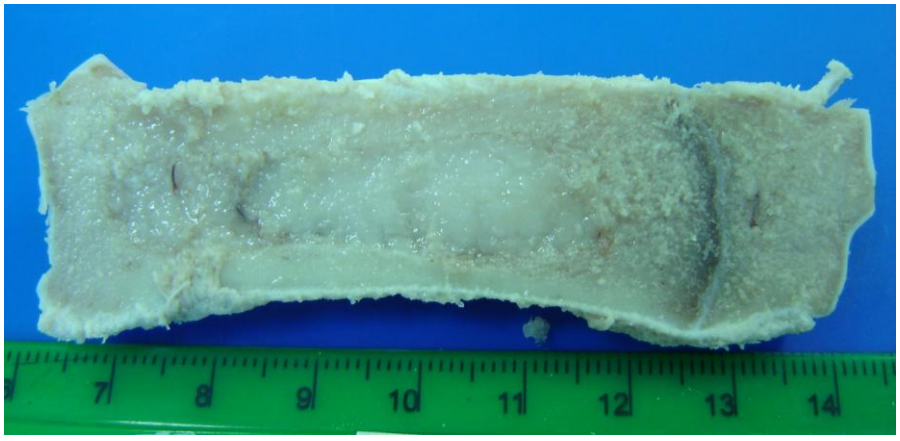

Figura 2 – Metacarpo medial de suíno.

Densitometria óssea

Os metacarpos mediais foram descongelados e submetidos à análise densitométrica por absorciometria de raios X de dupla energia (DXA) por meio de densitômetro modelo DPX-ALPHA LUNAR (Figura 3), com software especial para

pequenos animais com alta resolução (Figura 4). Os ossos foram submersos em recipiente plástico contendo água a dois cm de profundidade (para simular tecido mole), alinhados corretamente e em seguida scanneados como um todo, capturando sua imagem. Posteriormente, as imagens foram manualmente contornadas para obtenção dos valores de área, conteúdo mineral ósseo (CMO) e densidade mineral óssea (DMO).

Figura 3 – Densitômetro DPX-ALPHA.

Figura 4 - Foto ilustrativa da imagem da tela do computador onde se pode verificar o programa operacional para a análise de dados.

Análise estatística

Os resultados encontrados nas variáveis estudadas nos grupos foram submetidos à avaliação estatística pela análise de variância (ANOVA). Quando

detectado efeito dos tratamentos seguiu-se com o pós-teste de comparação de Tukey/Kramer para verificar diferenças entre as médias, com segurança de 95%.

Os dados referentes a aprumos e locomoção foram avaliados pelo teste exato de Fischer.

RESULTADOS

Não houve influência da suplementação com Vitamina D ativada nos aprumos, no padrão de movimentação dos animais e no desempenho zootécnico. (Tabela 4 e 5 e 6).

Tabela Nº 4 – Classificação dos animais em relação aos aprumos.

DEFEITOS DE APRUMOS	TESTE	CONTROLE	P
	290	261	
Pé duro	09	05	0,48
Mão dura	03	02	0,27
Achinelamento MP	04	06	0,77
Achinelamento MT	34	41	0,14
Membros voltados para fora	06	04	0,44
Membros voltados para dentro	06	06	0,68
Aprumo tipo vaca	03	03	0,70

MP – Membro pélvico, MT – Membro torácico

(P>0,05) Não significativo

Tabela Nº 5 – Classificação dos animais em relação à movimentação.

GRUPOS	NÚMERO DE ANIMAIS	PROBLEMAS DE LOCOMOÇÃO
CONTROLE	261	32
TESTE	290	39

O valor de P encontrado foi de 0,40, P>0,05 não significativo

Tabela Nº 6 – Avaliação dos pesos dos suínos ao abate, média ± desvio padrão.

GRUPOS	NÚMERO DE ANIMAIS	PESO FINAL (Kg)
CONTROLE	261	120,95±10,69
TESTE	290	119,23±11,37

O valor de P encontrado foi de 0,069, P>0,05 não significativo

Os resultados referentes à resistência óssea, densidade mineral óssea, conteúdo mineral ósseo e área óssea não apresentaram diferenças significativas (P<0,05) entre os dois grupos. (Tabela 7 e 8).

Tabela Nº 7 – Média ± desvio padrão da força máxima para rompimento ósseo de metacarpos laterais de suínos.

GRUPOS	NÚMERO DE ANIMAIS	Força máxima (Kgf)
CONTROLE	31	158,80±18,56
TESTE	28	162,15±30,20

O valor de P encontrado foi de 0,6054, P>0,05 não significativo

Tabela Nº 8 – Valores médios e desvio padrão de exame de densitometria óssea de metacarpos laterais de suínos.

GRUPOS	NÚMERO DE ANIMAIS	DMO	ÁREA (cm)	CMO (g)
CONTROLE	31	0,67±0,05	12,17±1,06	8,19±0,82
TESTE	28	0,68±0,06	11,94±1,03	7,91±1,65
VALOR DE P		0,59	0,40	0,41

DMO (densidade mineral óssea) expressa em mm de alumínio,, CMO (conteúdo mineral ósseo) e área óssea. P>0,05 não significativo

Em relação às análises de morfometria óssea não foram observadas diferenças significativas (P<0,05) entre os grupos em relação às medidas de: espessura da cortical e largura da epífise. Entretanto, houve diferença na largura do metacarpo em sua parte mais estreita, na largura da metáfise e no comprimento do metacarpo (P<0,05), sendo que os animais que foram suplementados com a vitamina D ativada apresentaram aumento nestas medidas (Tabela 9).

Tabela Nº 9 – Morfometria óssea de metacarpos mediais de suínos.

GRUPOS	Nº DE ANIMAIS	COMPRIMENTO ÓSSEO	LARGURA PARTE ESTREITA	LARGURA EPÍFISE	LARGURA METÁFISE	ESPESSURA CORTICAL
CONTROLE	31	7,26±0,33	1,77±0,12	2,05±0,10	0,08±0,01	0,39±0,06
TESTE	29	7,55±0,38	1,86±0,14	2,10±0,16	0,07±0,01	0,39±0,07
VALOR P		0,0027	0,0159	0,1295	0,0168	0,9892

(P<0,05 - significativo), os parâmetros avaliados estão em centímetros.

Na avaliação da fosfatase alcalina não foram encontrados resultados significativos (P<0,05) entre o grupo controle e o grupo teste (Tabela Nº 10).

Tabela Nº 10 – Média ± desvio padrão da fosfatase alcalina em soro de suínos.

GRUPOS	NÚMERO DE ANIMAIS	FOSFATASE ALCALINA (UI)
CONTROLE	32	253,62±49,63
TESTE	29	243,31±57,33

O valor de P encontrado foi de 0,45, P>0,05 não significativo.

DISCUSSÃO

O desempenho zootécnico dos dois grupos foi superior ao sugerido para a linhagem testada comparando-se com o experimento de SOUZA et al. (2008) e estão em conformidade para o esperado na suinocultura tecnificada FRIESEN et al. (1995). A suplementação com Vitamina D ativa não alterou o ganho peso, demonstrando que com os níveis nutricionais trabalhados a suplementação de 25-hidroxicolecalciferol não afeta significativamente estes parâmetros. Resultado semelhante foi obtido por BRITO (2008), onde o mesmo, realizando experimento com frangos de corte, concluiu que a vitamina D ativada não possui interferência direta sobre parâmetros zootécnicos. Resultados diferentes foram observados por SILVA et al. (2001), onde frangos de corte apresentaram uma melhora significativa no ganho de peso e conversão alimentar quando houve a suplementação de vitamina, porém o autor cita que estes resultados estão relacionados a uma melhoria na formação óssea destes animais fazendo com que os mesmos tivessem melhor acesso a ração e não necessariamente uma ação direta da vitamina D no metabolismo animal proporcionando um melhor desempenho do mesmo. Na

literatura científica não são encontrados trabalhos demonstrando interferência da suplementação de vitamina D ativada no desempenho zootécnico de suínos

Observou-se efeito positivo da suplementação de 25-hidroxicolecalciferol em três parâmetros morfométricos avaliados, que foram o comprimento do metacarpo, a largura do mesmo em sua porção mais estreita e a largura da metáfise. Este fato pode estar relacionado à uma maior diferenciação das células precursoras ósseas em osteoblastos que ocorre por ação da 25-hidroxicolecalciferol (ROBEY, 2006). Esta maior diferenciação ocorre devido ao estímulo nos receptores-sensores de cálcio exercido pela rápida absorção deste elemento no intestino, que por sua vez está condicionada à disponibilidade de vitamina D na forma ativa (BROWN 1999). Como conseqüência disto há um aumento de osteoblastos na matriz óssea e um incremento no crescimento ósseo tanto em comprimento como na largura. Acredita-se que seja um ponto positivo no desenvolvimento dos suínos, pois ossos mais longos e largos terão maior capacidade de suportar o aumento da massa muscular e peso a que são submetidos, sendo que atualmente os suínos possuem uma velocidade de ganho de peso extremamente elevada impactando negativamente na estrutura óssea dos mesmos.

Em relação ao exame bioquímico de fosfatase alcalina não houve diferença estatística entre o grupo teste e o grupo controle. Em ambos os grupos foi observado um aumento da fosfatase alcalina. Isto é justificado, pois o experimento foi desenvolvido com suínos na fase de crescimento e, segundo MARTIN e CAPEN, (1985), a fosfatase alcalina estará aumentada sempre que houver uma atividade celular óssea aumentada, mesmo que não seja patológica e sim o crescimento normal do osso. A utilização da fosfatase alcalina como parâmetro na avaliação da utilização de vitamina D é discutida, FARLEY et al. (1993) comentam que a fosfatase alcalina pode não ser a melhor referência quando as alterações são sutis nos níveis séricos. BOYD et al. (1983) verificaram que a disponibilidade de fósforo no milho com alta umidade foi semelhante quando determinada com base na resistência à quebra de osso ou na atividade de fosfatase alcalina como critério de resposta. Por outro lado, DOIGE et al. (1975) observaram que os níveis de fosfatase alcalina no soro apresentam pouco valor no diagnóstico de deficiência de cálcio ou fósforo.

A ausência de diferença na questão de resistência óssea no ensaio de flexão e também a ausência de diferença estatística na densidade óssea pode significar que a suplementação de vitamina D ativada não melhorou a estrutura óssea de

forma significativa ou que os níveis de cálcio trabalhados foram insuficientes para que houvesse um aumento tanto na densidade como na resistência óssea. VARGAS et al. (2003) realizou um experimento com frangos onde foi observado que só houve um aumento da resistência óssea dos animais quando se tinha níveis elevados de cálcio em uma relação superior a 2:1 (cálcio-fósforo). Este fato pode justificar a não ocorrência de diferença estatística para este parâmetro, pois foram utilizadas rações com relação cálcio-fósforo sempre próximo a 2:1. Entretanto, ARAUJO et al (2006) trabalharam com níveis diferentes de cálcio nas rações de frango, mesmo assim não foi encontrado alterações significativas ($P<0,05$) na densidade óssea. SARAIVA (2009) verificou aumento na resistência óssea de suínos quando os níveis de fósforo da ração eram aumentados. Como foi trabalhado com o mesmo nível de fósforo para os dois grupos isto pode justificar a ausência de diferença estatística quanto à resistência óssea. Existem diferentes opiniões quando o assunto é aumentar a resistência e a densidade óssea. Neste estudo pode-se afirmar que quando trabalha-se com rações com níveis nutricionais adequados para cada fase da vida do suíno, a suplementação de vitamina D ativada não interfere na densidade e na resistência óssea. Este fato pode ser justificado pelo fato que existe uma limitação fisiológica de deposição de cálcio nos ossos (SILVA et al, 2009) que proporciona uma resistência e densidade óssea normais.

Em relação à avaliação de aprumos e movimentação dos animais, neste experimento não foi visualizada interferência da suplementação de vitamina D ativada em uma melhor conformação dos membros dos suínos. Conforme discutido anteriormente, os animais do grupo controle receberam rações com níveis adequados de Vitamina D, além do conteúdo mineral. Deste modo, o aparecimento de problemas locomotores ligados à deficiências nutricionais não deve ser esperado, o que justifica o resultado obtido. Entretanto, foram observados problemas locomotores e de aprumos nos dois grupos, os quais podem estar ligados a uma série de fatores, como conformação da linhagem, lesões nos cascos e osteocondrose.

CONCLUSÃO

Suínos suplementados com 25-hidroxicolcecalciferol apresentam ossos maiores e mais largos, mas com a mesma resistência dos animais controles.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAUJO, C.S.S; ARTOLINI, S.M.B.; ARAUJO, L.F.; JUNQUEIRA, O.M.; LOUZADA, M.J.Q.; OLIVEIRA, D. Densidade óssea de frangos de corte alimentados com diferentes níveis de aminoácidos e cálcio durante a fase final de criação. **Acta Scientiarum Animal Science.** Maringá, v.28, n.2, p.203-208, 1996.

BARCELLOS, D.; SOBESTIANSKY, J. **Doenças dos suínos.** Goiânia: Cânone editorial, 2007, 768 p.

BOYD, R.D.; HALL, D.; WU, J.F. Plasma alkaline phosphatase as a criterion for determining biological availability of phosphorus for swine. **Journal of Animal Science**, v.57, n.2, p.396-401, 1983.

BRITO, J.A.G. Vitamina D_3 (colecalciferol) e 25-hidroxicolecalciferol (25-OHD_3) em rações de frango de corte. 2008, Lavras. 120 f. Dissertação (Doutourado em Zootecnia) Curso de Pós Graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Lavras.

BROWN, E.M. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. **American Journal of Medicine**, v.106, p.238-53, 1999.

DOIGE, C.E.; OWEN, B.D.; MILLS, J.H.L. Influence of calcium and phosphorus on growth and skeletal development of growing swine. **Canadian Journal of Animal Science**, v.55, n.1, p.147-164, 1975.

DUSSO, A.S.; BROWN, A.J.; SLATOPOLSKY, E. Vitamin D**. American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v.289, p.F8-F28, 2005.

FARLEY, J.R.; HALL, S.L.; HERRING, S. et al. Reference standards for quantification of skeletal alkaline phosphatase activity in serum by heat inactivation and lectin precipitation. **Clinical Chemistry**, v.39, p.1878-84, 1993.

FÁVERO, J.A.; FIGUEIREDO, E.A. Evolução do melhoramento genético de suínos no Brasil. **Revista Ceres**, v.56, n.4, p.420-427, 2009.

FRIESEN, K.G.; NELSSEN, J.L.; GOODBAND, R.D. et al. The effect of dietary lysine on growth, carcass composition, and lipid metabolism in high-lean growth gilts fed from 72 to 136 kilograms. **Journal Animal Science**, v.73, p.3392-3401, 1995.

HOLICK, M.F. High prevalence of Vitamin D inadequacy and implications for health. **Mayo Clinic Proceedings**, v.81, p.353-73, 2006.

MARTIN, S.L.; CAPEN, C.C. The endocrine system. In: PRATT, P.W. **Feline medicine**. Santa Barbara : American Veterinary, 1985. c.11, p.340-344.

PETTIFOR, J.M. Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents. **Endocrinology Metabolism Clinics of North America**, v.34, p.537-53, 2005.

ROBEY, P.G; BOSKEY, A.L. Extracellular matrix and biomineralization of bone. In: Favus, M.J. **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism**. 6.ed. Washington DC: The American Society for Bone and Mineral Research, 2006, p.12-9.

ROSTAGNO, H.S.; ALBINO, L.F.T.; DONZELE, J.L.; GOMES, P.C.; OLIVEIRA, R.F.; LOPES, D.C.; FERREIRA, A.S.; BARRETO, L.S.T. Composição dos alimentos e exigências nutricionais. In: **Tabelas Brasileiras para Aves e Suínos 2ª Edição**, 2005, p.129-168.

SARAIVA, A.; DONZELE, Z.L.; OLIVEIRA, R.F.M.; ABREU, M.L.T.; SILVA, F.C.O.; HAESE, D. Níveis de fósforo disponível em rações para suínos de alto potencial genético para deposição de carne dos 30 aos 60 kg. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.38, n.7, p.1279-1285, 2009.

SILVA, F.A., MORAES, G.H.K., RODRIGUES, A.C.P. Efeitos do ácido L-glutâmico e da vitamina D3 nos fêmures e tibiotarsos de pintos de corte. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.30, n.6S, p.2067-2077, 2001.

SILVA, R.M.; FURLAN, A.C.; TON, A.P.S.; MARTINS, E.N.; SCHERER, C.; MURAKAMI, A.E. Exigências nutricionais de cálcio e fósforo de codornas de corte em crescimento. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.38, n.8, p. 2023 a 2032, 2009.

SOUZA, L.P.O., Efeito de diferentes níveis de lisina sobre o desempenho e características de carcaças de suínos (cruzamento DB-90 e LM-6200), de 60 a 165 dias de idade**.** 2008, Belo Horizonte, 121 f. Dissertação (Mestrado em nutrição) Curso de Pós Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Minas Gerais.

SWIGERT, K. S.; McKEITH, F. K.; CARR, T. C.; BREWER,M. S. ; CULBERTSON, M. Effects of dietary vitamin D_3, vitamin E, and magnesium supplementation on pork quality. **Meat Science**, v. 67, n.1, 81-86 p, 2004.

TORRES, C. Desempenho produtivo de reprodutoras de frango de corte suplementadas com 25 hidroxicolecalciferol**.** 2008, Porto Alegre, 100 f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) Curso de Pós Graduação em Zootecnia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

VARGAS, J.G.; ALBINO, L.F.T.; ROSTAGNO, H.S.; GOMES, P.C.; CUPERTINO, E.S.; CARVALHO, D.C.O.; NASCIMENTO, A.H. Níveis Nutricionais de Cálcio e Fósforo Disponível para Aves de Reposição Leves e Semipesadas de 0 a 6 Semanas de Idade. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.32, n.6, p.1919-1926, 2003.

WERTZ,A.E.; KNIGHT, T.J.; TRENKLE, A.; SONON, R.; HORST, R.L.; E. J. HUFFLONERGAN, E.J.; BEITZ, D. C. Feeding 25-hydroxyvitamin D3 to improve beef tenderness. **Journal of Animal Science**, v.82, p.1410-1418, 2004.

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo