

CIRCULAR TÉCNICA

64

Concórdia, SC  
Dezembro, 2022

# A importância do colostro para o leitão recém-nascido

Ana Paula de Almeida Bastos  
Gabrielly Eloisye Bombassaro  
Shaiana Salete Maciag



# A importância do colostro para o leitão recém-nascido<sup>1</sup>

## Introdução

O sistema imunológico (SI) do leitão começa a se desenvolver nos estágios iniciais da ontogenia pré-natal e se estrutura quase na sua totalidade durante a gestação. No entanto, o sistema imunológico de um leitão neonatal é diferente do sistema imunológico de um suíno adulto devido à sua morfologia e competência. O desenvolvimento dos componentes celulares do sistema imunológico do suíno não está completo até o final da gestação (Pomorska-Mol et al., 2010). O SI parece ser um dos sistemas que têm atividade mínima até o nascimento, uma vez que, durante o período fetal, o feto tem estimulação antigênica externa limitada, o que resulta em um número mínimo de células T efectoras/de memória (Sinkora and Butler, 2009). Além disso, a população de linfócitos B é composta por células imaturas e sem produção de anticorpos. Portanto, os leitões não são capazes de desenvolverem uma resposta imune satisfatória, já que ainda apresentam uma imaturidade funcional do sistema imune para a geração de imunidade humoral e celular (Pomorska-Mol et al., 2010).

Durante a vida intrauterina, ou seja, durante o período de gestação, a partir dos 70 dias (Sinkora and Butler, 2009), o feto é capaz de responder à estimulação antigênica num período relativamente precoce do seu desenvolvimento. Assim, os fetos podem produzir seus próprios anticorpos contra antígenos no último terço da gestação (Le Dividich et al., 2005).

A estrutura epiteliochorial difusa da placenta suína impede efetivamente a transferência de imunoglobulinas maternas ou células imunes da porca para os leitões durante o período gestacional. Sendo assim, o leitão é agamaglobulinêmico ao nascimento, tornando-se imunocomprometido nas primeiras semanas de vida. Logo, a imunidade nas primeiras semanas de vida do leitão

---

<sup>1</sup> Ana Paula de Almeida Bastos, Médica Veterinária, doutora em Ciências da Saúde, pesquisadora da Embrapa Suínos e Aves, Concórdia, SC. Gabrielly Eloisye Bombassaro, Médica Veterinária, Concórdia, SC. Shaiana Salete Maciag, Médica Veterinária, mestre em Ciências, Concórdia, SC.

vai depender, na sua totalidade, da imunidade materna através da ingestão de imunoglobulinas (Igs) veiculadas pelo colostro e leite (Rooke and Bland, 2002; Salmon et al., 2009).

A atividade do sistema imune do leitão pode ter o início disparado por eventos durante o parto, pelo colostro e pelo ambiente, visando promover proteção contra moléculas estranhas e microrganismos que estão iniciando sua colonização e desafiando o animal (McCauley and Hartmann, 1984). As primeiras quatro semanas de vida dos leitões representam um período crítico, no qual esses animais apresentam maior susceptibilidade às doenças, sendo que a imaturidade do SI contribui para essa situação. Os componentes do sistema imune não estão completamente funcionais no leitão recém-nascido, sendo necessárias algumas semanas de vida para se tornar maduro. Assim, a capacidade dos leitões em responder a estímulos antigênicos neste período inicial de vida é fraca (Rooke and Bland, 2002). Embora os leitões nascem imunocompetentes, quando comparados aos adultos são considerados imunocomprometidos, pois são imunologicamente vulneráveis e necessitam da imunidade passiva no início da vida (Pomorska-Mol et al., 2010).

Vários fatores contribuem para a diferença imunológica entre o leitão e o suíno adulto, tais como: um menor número de leucócitos e de células apresentadoras de antígenos (APC) e, conseqüentemente, a baixa expressão de complexo principal de histocompatibilidade II (MHC II); a redução na proporção de linfócitos pós-parto e o incompleto desenvolvimento do baço; e a elevada concentração de cortisol e a reduzida concentração de linfócitos B no sangue do leitão. Os elevados níveis de cortisol no sangue suprimem a função imune e interferem na dinâmica dos leucócitos. Sua produção está relacionada ao início do parto e ao estresse do nascimento. Quanto aos linfócitos B, a quantidade destes ao nascimento é menor que os níveis encontrados nos suínos adultos, permanecendo desta forma até os 10 dias de idade e atingindo os níveis de um adulto em um período de cinco semanas (McCauley and Hartmann, 1984). Essa condição de imunodeficiência dificulta o desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa após experiências prévias com patógenos e uma limitada ativação dos fagócitos e sua entrada nos tecidos, tornando os leitões susceptíveis aos agentes causadores de infecção durante a fase pré-desmame.

Com o início da vida extrauterina, ao contrário da vida pré-natal, os leitões são expostos a diversos antígenos ambientais. O desenvolvimento da imunidade primária é relativamente lento para proteger os leitões de patógenos, e a imunidade adaptativa dos leitões é primitiva em comparação com os adultos (Markowska-Daniel and Pomorska-Mol, 2010). Assim, a aquisição de quantidades adequadas de colostro de alta qualidade é imprescindível para a saúde do leitão. O colostro fornece energia e imunidade passiva aos leitões recém-nascidos e é definido como a primeira secreção de uma glândula mamária, que geralmente é liberada nas primeiras 24 horas após o parto (Inoue and Tsukahara, 2021). A sua ingestão precoce por um leitão recém-nascido é crucial para o seu desenvolvimento e crescimento saudáveis (Inoue and Tsukahara, 2021).

Os componentes imunológicos do colostro incluem Igs altamente concentradas e muitos outros elementos, como citocinas, células (linfócitos e fagócitos) e vários fatores de crescimento (Forner et al., 2021; Inoue and Tsukahara, 2021; Maciag et al., 2022). As razões pelas quais a competência do sistema imunológico do leitão é de particular interesse dos cientistas são as possibilidades de adequações do manejo da vacinação, visando melhorar o estado imunológico dos animais (Markowska-Daniel and Pomorska-Mol, 2010; Sinkora et al., 1998). O conhecimento do estado imunológico dos leitões também pode permitir uma intervenção rápida em caso de detecção de quaisquer deficiências ou distúrbios. A situação ideal seria todas as leitegadas, bem como todos os leitões em cada leitegada dentro dos rebanhos, apresentarem um estado imunológico semelhante tanto em relação à imunocompetência quanto ao nível de anticorpos do colostro (materno) contra patógenos presentes em um determinado rebanho. O manejo no parto é importante para garantir que o leitão recém-nascido obtenha a quantidade ideal de colostro para que tenha proteção frente a diversos desafios patogênicos.

A falha na transferência de imunidade passiva (FTPI) da porca para o leitão ocorre por falta de ingestão ou ingestão insuficiente de colostro nas primeiras 24 horas após o nascimento. O recém-nascido, por não apresentar defesas imunológicas eficientes, torna-se mais suscetível ao desenvolvimento de doenças infecciosas (Raidal et al., 2005). O manejo do colostro tem adquirido nos últimos anos bastante relevância à medida em que houve aumento na prolificidade das matrizes. A elevação no número de nascidos acarreta maior

competição pelas tetas, ocasionando ingestão desigual de colostro pelos leitões e ampliando a proporção de animais não protegidos nas fases de creche e recria (Quesnel et al., 2012).

Para evitar a FTPI, têm sido usadas como alternativas a equalização da leitegada através de mães adotivas (que consiste na transferência de leitões excedentes de uma fêmea para outra) e o aleitamento artificial (como forma de suplementar a baixa produção de colostro e leite pelas fêmeas). Existe ainda a alternativa de oferecer colostro bovino aos leitões (Jensen et al., 2001). Quando a FTPI é diagnosticada precocemente, deve-se recorrer à administração de colostro por via oral. O colostro deve ser administrado nas primeiras 4 a 6 horas de vida.

## Transferência de imunidade passiva e ingestão de colostro

Na espécie suína, assim como em outros animais ungulados, como bovinos e ovinos, não ocorre a transferência de anticorpos via transplacentária durante a gestação. A característica placentária do tipo epiteliocorial difusa, por possuir seis camadas teciduais entre a mãe e feto, impermeabiliza a passagem de anticorpos maternos para a prole durante a gestação (Le Dividich et al., 2005; Salmon et al., 2009). Em consequência disso, o leitão é agamaglobulinêmico ao nascimento (Kim, 1975; Sangild et al., 1999). Desta maneira, nascem completamente suscetíveis aos desafios por patógenos do seu novo ambiente.

Como a transferência de imunidade materna na espécie suína ocorre exclusivamente de forma passiva via ingestão de colostro após o nascimento, a quantidade mínima de colostro necessária para que um leitão absorva Igs suficientes para o seu desenvolvimento varia de 200 g a 300 g nas primeiras 24 horas de vida (Devillers et al., 2007; Devillers et al., 2011; Quesnel, 2011) ou 180 g/kg de peso ao nascer (Quesnel, 2011). Se a ingestão de 200 g de colostro por leitão pode garantir a transferência de anticorpos maternos e reduz o risco de morte pré-desmame (Devillers et al., 2007), a ingestão de 250 g de colostro por leitão nas primeiras 24 horas assegura o status sanitário e ganho de peso na fase pré e pós-desmame (Ferrari et al., 2014; Quesnel et al.,

2012). Essa quantidade garantirá uma adequada transferência de imunidade passiva materna e conseqüentemente reduzirá a mortalidade pré-desmame, já que a taxa de mortalidade pré-desmame diminui à medida que o consumo de colostro aumenta (Quesnel et al., 2012). Para tanto, as porcas que amamentam em média 13 leitões no primeiro dia pós-parto precisam produzir um mínimo de 3,25 kg de colostro (Quesnel et al., 2012).

O consumo de colostro pelos neonatos em uma leitegada é muito desuniforme, variando entre 15% a 110% (em gramas) na mesma leitegada (Devillers et al., 2011; Le Dividich et al., 2005). Isso indica que a capacidade do leitão em ingerir colostro é alta quando a oferta não é restrita (Le Dividich et al., 2005).

A ingestão de colostro é influenciada por vários fatores. Um desses fatores é materno, como a quantidade e a qualidade de colostro produzido pela fêmea. Outros se referem ao tamanho da leitegada, como o peso ao nascimento e vitalidade do neonato (Quesnel, 2011). Leitões de leitegadas maiores apresentam uma desuniformidade de peso entre si, sendo que leitões mais pesados tendem a ser mais competitivos durante a mamada do que leitões que apresentam peso menor ao nascimento. Leitões mais leves também apresentam um tempo maior entre o nascimento e o primeiro aleitamento (Le Dividich et al., 2005).

## Colostro e sua importância

Como mencionado anteriormente, a natureza epiteliocorial da placenta impede a transferência de Igs das porcas. Assim, o colostro é a única fonte de imunidade passiva para leitões. Além das Igs, o colostro contém linfócitos, citocinas, nucleotídeos e fatores de crescimento essenciais que estimulam o desenvolvimento pós-natal do sistema imunológico e dos órgãos viscerais, bem como a síntese de proteínas do músculo esquelético (Jensen et al., 2001). A composição do colostro muda rapidamente após o parto, sendo substituído pelo leite normal após decorrido 12 a 24 horas (Quesnel et al., 2012; Theil et al., 2014). Teores de gordura e lactose aumentam, enquanto a proteína diminui devido à diminuição das concentrações de IgG e IgA (Theil et al., 2014).

As imunoglobulinas derivadas do colostro conferem proteção contra infecções bacterianas e virais nos primeiros dias de vida até a maturação da imunidade dos leitões. No entanto, as Igs maternas podem prevenir os leitões apenas de infecções causadas por patógenos que o sistema imunológico das porcas enfrentou. Mesmo assim, o consumo de colostro durante as primeiras 24 horas é conhecido por ser um dos fatores mais importantes para a sobrevivência e o desenvolvimento saudável dos leitões.

## Maturação intestinal

O trato gastro intestinal passa por crescimento e maturação de forma imediata no período pós-natal. As substâncias bioativas presentes no colostro e no leite da porca são essenciais para este processo. As células intestinais são altamente vacuolizadas e permeáveis devido à alta capacidade endocítica dos enterócitos imaturos, a absorção das macromoléculas ocorre por meio de macro-pinocitose na porção proximal do intestino delgado, assim sendo capazes de absorver as imunoglobulinas intactas e transferi-las para a corrente sanguínea. O período de permeabilidade é de 24 a 36 horas pós-parto, que compreende o intervalo entre o nascimento e o fechamento do intestino, e os vacúolos desaparecem (Ekstrom et al., 1988; Rumbo et al., 1998).

As Igs do colostro são capturadas por pinocitose não específica e vacuolizadas nos enterócitos do intestino delgado do leitão recém-nascido, porém os enterócitos adultos (produzidos pós-natal) não são capazes de endocitar proteínas íntegras (Clarke; Hardy, 1971; Smith; Jarvis, 1978; Smith; Peacock, 1980). Os vacúolos passam pela membrana basolateral do enterócito e as Igs atingem a corrente sanguínea. No momento em que ocorre a passagem pela membrana basolateral acontece o cessamento e não há mais transferência de Ig do trato intestinal para a circulação do leitão, processo conhecido como “fechamento do intestino” (Clarke; Hardy, 1971; Rooke; Bland, 2002). A concentração máxima de anticorpos ocorre de quatro a 12 horas após a primeira mamada, declinando rapidamente após este período para cerca de 50%, até tornar-se nula em 24-48 horas devido ao “fechamento do intestino”, fato que justifica a necessidade de viabilizar a maior ingestão possível pelos leitões logo nas primeiras horas após o parto. A ingestão de nutrientes como glicose e lactose regula o “fechamento” do intestino que ocorre dentro de 24

horas pós-parto (Lecce, 1966; Rooke; Bland, 2002; Werhahn et al., 1981). Conclui-se, portanto, que os leitões podem receber a imunidade passiva nas primeiras 24 a 36 horas após o nascimento, sendo nula a absorção de Ig após 48 horas de vida; e que a maturação da organização biofísica e/ou bioquímica e a função das barreiras das mucosas em neonatos são aceleradas com a ingestão de leite materno em suínos.

O fechamento intestinal ocorre mais cedo em leitões que consomem sucedâneo, em torno de 10 a 12 horas após o nascimento. O sucedâneo pode induzir o crescimento normal do intestino, apresentando altura da vilosidade e profundidade da cripta semelhante aos leitões alimentados com colostro. Entretanto, esses leitões que recebem sucedâneo serão ineficientes no transporte de macromoléculas via intestinal. Neste contexto, os leitões que receberam sucedâneo também apresentaram uma concentração de IgG sérico 14 vezes menor que os leitões que receberam colostro (Jensen et al., 2001).

A maturação e crescimento intestinal está relacionado diretamente com a ingestão de colostro e leite, visto que leitões alimentados com colostro apresentaram maior borda de mucosa e maior taxa de síntese de proteínas nas primeiras 24 horas de nascimento, comparados com leitões que foram restritos de colostro e alimentados com água (Zhang et al., 1998).

Leitões alimentados com sucedâneo e/ou substituto do leite, assim privados de colostro da porca, não adquirem imunidade passiva, visto que o substituto do leite não contém Igs maternas. Estudos realizados na Embrapa demonstraram que as células intestinais responsáveis pela absorção apresentavam vacúolos abertos nos leitões alimentados com sucedâneo, demonstrando que não houve endocitose de macromoléculas. Além disso, esses animais apresentaram mortalidade no período de maternidade acima de 60% em comparação com os irmãos de leitegada (Maciag et al., 2022). Abordamos aqui a influência do colostro de leitoas e porcas, assim como dos substitutos do colostro, no desenvolvimento do sistema imunológico suíno. Esses fatores foram avaliados pela determinação de citocinas no soro dos leitões, número de células, função e expressão fenotípica da superfície celular imune de linfócitos isolados do sangue, baço, linfonodo mesentérico e timo e sua relação com a idade do leitão. Nessa perspectiva, conduzimos um estudo para avaliar a influência do colostro de leitoas, porcas e substituto do colostro na ontogênese imunológica do leitão.



## Materiais e Métodos

Este estudo faz parte do projeto 13.16.05.031.00.00, intitulado “Avaliação dos Componentes Imunológicos do Colostro Fresco e Congelado Suíno”, sendo o mesmo aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Embrapa Suínos e Aves, sob o número 001/2016.

Foram utilizados leitões de matrizes na ordem de parto 1 (leitoas) e na ordem de parto 6 (porcas). As matrizes foram inseminadas e monitoradas durante a gestação. Aos 107 dias de gestação, as fêmeas foram higienizadas e transferidas para a sala de parição da granja de reprodutores suínos certificadas (GRSC) da Embrapa Suínos e Aves. Dos 107 dias de gestação até o parto foi ofertada a quantidade de ração de 3 kg/dia. Os partos das fêmeas foram induzidos aos 113 dias de gestação com 1 mL de prostaglandina F<sub>2</sub> $\alpha$ , via intramuscular, visando garantir que a parição das matrizes ocorresse em períodos próximos umas das outras, não ultrapassando uma hora de diferença entre os partos das porcas e leitoas para que fosse possível realizar o manejo dos leitões recém-nascidos. A expulsão do primeiro leitão e a expulsão da placenta caracterizaram o início e término do parto, respectivamente. De acordo com a hora do início do parto, selecionamos as porcas (n=5) e as leitoas (n=5) do estudo. Os leitões dessas dez matrizes foram remanejados e equalizados por peso em seis grupos:

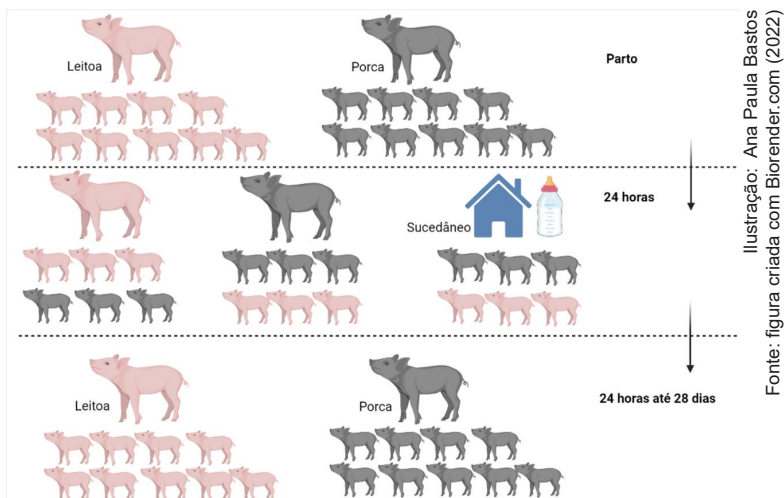
1. leitões nascidos das leitoas e que mamaram o colostro da leitoa ( grupo LL);
2. leitões nascidos das leitoas e que mamaram o colostro da porca (grupo LP);
3. leitões nascidos das porcas e que mamaram o colostro da leitoa (grupo PL);
4. leitões nascidos das porcas e que mamaram o colostro da porca (grupo PP);
5. leitões nascidos das leitoas alimentados com um pó comercial substituto lácteo para leitões (sucedâneo) (grupo LS).
6. leitões nascidos das porcas alimentados com um pó comercial substituto lácteo para leitões (sucedâneo) (grupo PS).

Os leitões alimentados com pó comercial substituto lácteo (sucedâneo) foram separados e transportados para um escamoteador de uma gaiola desocupada. A temperatura ambiente foi controlada para 24 °C. Esses leitões foram alimentados com sucedâneo através de uma mamadeira, com alimentação oferecida a cada hora por 24 horas (Figura 1). O sucedâneo em pó foi diluído na proporção de 150 g em 850 mL de água filtrada, e permaneceu aquecido a 37 °C durante todo o período de fornecimento. Após as 24 horas, isto é, no início da lactogênese, todos os leitões de todos os grupos foram devolvidos para suas respectivas mães (Figura 2). Acompanhamos esses animais das 24 horas de vida até 28 dias de idade.



Fotos: Ana Paula Bastos

**Figura 1.** Leitões alimentados com pó comercial substituto lácteo (sucedâneo) através de uma mamadeira, com alimentação oferecida a cada hora por 24 horas. Esses animais foram separados em um escamoteador com temperatura ambiente controlada (24 °C).



**Figura 2.** Delineamento experimental: Uma parte dos leitões nascidos da porca foi amamentada pela mesma porca ( $n=10$ ), outra parte transferida e amamentada por uma leitoa ( $n=10$ ) e outra parte transferida para um escamoteador e alimentada com sucedâneo do leite durante 24 horas ( $n=10$ ). O mesmo foi feito para os leitões que nasceram das leitoas ( $n=10$ /grupo). Toda essa transferência cruzada entre leitões e porca/leitoas foi feita imediatamente após o nascimento e antes da primeira ingestão de colostro.

## Imunoglobulinas

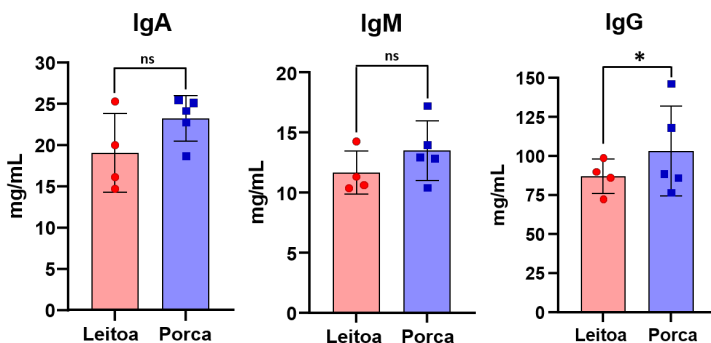
O elemento mais importante do colostro das porcas do ponto de vista imunológico são as imunoglobulinas (Igs), visto que na espécie suína elas são a única fonte de anticorpos maternos para a prole. As Igs representam cerca de 80% da proteína total do colostro, fornecendo proteção direta contra antígenos, pois são anticorpos prontos advindos da imunidade materna. Os anticorpos podem passar para o colostro a partir do soro da porca ou podem ser produzidos diretamente na glândula mamária. Quase 100% da IgG colostrada deriva do soro da porca, enquanto que mais de 60% da IgA é produzida localmente na glândula mamária durante a lactação. Uma maioria substancial (cerca de 85%) da IgM colostrada deriva do soro da porca. A IgG é transferida do sangue materno para as secreções mamárias sob regulação de hormônios produzidos na gestação, resultando na diminuição dos níveis séricos da mesma durante as primeiras 24 horas de secreção, sendo que a transição entre colostro e leite ocorre dentro de um a dois dias após o parto.

O isotipo IgG é a imunoglobulina predominante no colostro, representando cerca de 75% das Igs. Já a imunoglobulina A (IgA) e imunoglobulina M (IgM) estão presentes em menores quantidades (Klobasa; Butler, 1987). De forma contrária, no leite, a IgA é a imunoglobulina predominante, concordante com a necessidade de proteção da mucosa intestinal, uma vez que a absorção de Igs cessa após algumas horas. A concentração de IgG no colostro de boa qualidade varia entre 50 mg/mL a 80 mg/mL nas primeiras horas após o parto.

A IgA pode estar presente na sua forma monomérica, dimérica e em menor quantidade na forma secretória (sIgA). Mesmo que as fêmeas sejam criadas sob o mesmo manejo e apresentem a mesma linhagem genética, a concentração de IgG no colostro tem variação individual, tanto na concentração inicial quanto na taxa de declínio nas 24 horas pós-parto (Le Dividich et al., 2005). A concentração de imunoglobulinas no colostro não é constante e diminui durante as primeiras 24 horas após o parto. No entanto, a diminuição do nível de IgG é mais drástica do que em IgA ou IgM. Estudos da Embrapa observaram uma redução de até 20% da concentração de IgG em quatro horas após o parto, por isso se o parto for muito longo (> 5 horas), os últimos leitões que nascem podem ingerir colostro com menos Igs maternas.

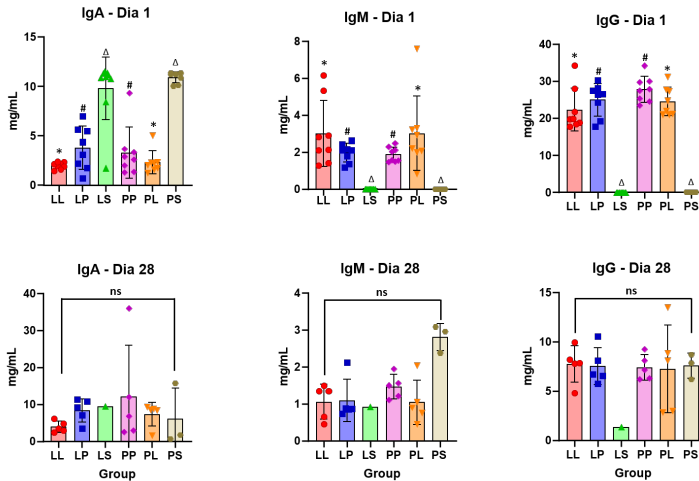
As Igs são absorvidas por pinocitose não específica nos enterócitos e vão para o sistema linfático intestinal. Posteriormente, a IgA é enviada para as superfícies mucosas, enquanto a IgG permanece na circulação (Butler, 1998). A concentração de IgG no colostro tende a diminuir nas primeiras horas após o parto, podendo diminuir em 30% nas seis horas após o parto. A concentração de IgG no soro do leitão depende de vários fatores, como a quantidade de colostro disponível e ingerido, absorção de IgG no intestino do leitão e o fechamento do intestino, que ocorre de 24 a 36 horas após o nascimento.

A ordem de parto influencia na concentração de Igs do colostro (Figura 3). Conseqüentemente, é de se esperar que os leitões que se amamentam do colostro de porcas recebam uma concentração maior de Igs que os leitões que se amamentam em leitões.



**Figura 3.** Comparação das concentrações totais de IgG, IgM e IgA (mg/mL) no colostro de marrãs e porcas nas primeiras três horas após o parto. As barras de erro representam o erro padrão da média ( $\pm$  SEM). IgA de leitões ( $19,06 \pm 1,37$ ) vs. IgA de porcas ( $23,25 \pm 1,22$ ),  $P < 0,2207$ ; Leitão- IgM ( $11,67 \pm 0,89$ ) vs. Porca-IgM ( $13,49 \pm 1,10$ ),  $P < 0,3272$ ; \*Leitão-IgG ( $87,09 \pm 5,49$ ) vs. Porca-IgG ( $103,27 \pm 12,8$ ),  $P < 0,0112$ .

Nesse sentido, foi observado no estudo diferença na concentração sérica de imunoglobulinas G e M entre irmãos leitões (Figura 4). Essa variabilidade foi consequência do tipo de colostro que os irmãos leitões receberam. Foi registrado também uma concentração maior no grupo PP do que no grupo PL, bem como o grupo LP também apresentou uma concentração de imunoglobulinas maior que o grupo LL. De fato, os leitões que receberam o colostro proveniente de porcas múltiparas apresentaram uma concentração sérica de IgG e IgA maior que os leitões que receberam o colostro de leitões. Além disso, os irmãos leitões que receberam o sucedâneo apresentaram uma concentração “negativa” para IgG e IgM nas primeiras 24 horas de vida. A mucosa intestinal é muito sensível a estímulos dietéticos, portanto, leitões alimentados somente com substituto do leite desde o nascimento levam a cessação precoce da endocitose de macromoléculas, explicando porque no estudo os leitões desse grupo (LS e PS), mesmo depois sendo devolvidos para a mãe após as 24 horas de vida, não apresentaram nenhum título de IgG no soro, sugerindo que a absorção e o fechamento intestinal já tinha ocorrido.



**Figura 4.** Efeito da paridade das porcas e do seu colostro na concentração sérica de imunoglobulina dos leitões (mg/mL) às 24 horas e 28 dias após o nascimento. As barras de erro representam o erro padrão da média ( $\pm$  SEM). Os asteriscos indicam diferenças significativas entre os grupos ( $P \leq 0,05$ ).

Durante o estudo, 60% dos leitões que não receberam colostro, mas receberam sucedâneo (LS e PS), morreram. Foi observada mortalidade dos 5 aos 16 dias de idade. Portanto, esses animais já estavam sendo amamentados por suas mães. Entretanto, esses leitões não mamaram o colostro e consequentemente não receberam imunidade colostrina materna. A IgG é a globulina clinicamente mais importante durante as primeiras semanas de vida, e a concentração de IgG no plasma de leitões logo após o nascimento está positivamente correlacionada com a sobrevivência. Além disso, os leitões mortos apresentaram concentração sérica de IgG mais baixa do que os leitões sobreviventes dos mesmos grupos, indicando que não houve absorção de colostro, mesmo sendo devolvidos depois de 24 horas para suas mães e mamando o leite. Portanto, considera-se que o crescimento reduzido na leitegada privada de colostro (grupos PS e LS) e a mortalidade na progênie aparentemente saudável possa ser uma consequência de um sistema imune imaturo, no qual esses leitões, sem o colostro, ficaram imunocomprometidos.

Os leitões privados da ingestão de colostro nas primeiras 24 horas de vida e/ou alimentados somente com substituto do leite desde o nascimento não apresentaram títulos de imunoglobulinas (IgG e IgM) no soro às 24 horas de

vida (grupos LS e PS), demonstrando serem agamaglobulinêmicos ao nascimento. A única forma de aquisição de imunoglobulinas é o colostro, logo o estudo da Embrapa corrobora com vários estudos (Jensen et al., 2001; Kim, 1975; Le Dividich et al., 2005; Sangild et al., 1999). É importante ainda mencionar que os leitões se tornam imunocompetentes a partir das quatro semanas de idade (Langel et al., 2016; Salmon et al., 2009). Os leitões privados da ingestão de colostro apresentaram níveis de IgM aos 28 dias de idade semelhantes aos leitões que mamaram colostro, provavelmente decorrente da imunidade ativa dos leitões e consequente maturação imune que ocorre no suíno nas primeiras quatro semanas de vida.

Sabe-se que a concentração de IgG no colostro é muito variável entre as porcas, sendo que genótipo, paridade, idade, vacinação, estado endócrino da porca, nutrição e o manejo do rebanho influenciam no rendimento e na composição do colostro (Devillers et al., 2007; Foisnet et al., 2010; Vallet et al., 2013). A concentração de IgG no colostro materno afeta significativamente a imunidade adquirida e, portanto, o conhecimento sobre o conteúdo de IgG no colostro por meio de medições precisas é crucial para o manejo adequado, a fim de reduzir a mortalidade pré-desmame dos leitões.

A avaliação da qualidade do colostro de suínos é plenamente justificada pela função que o colostro desempenha na proteção inicial dos leitões recém-nascidos e os diversos fatores que podem afetar os componentes imunológicos do colostro. A avaliação da qualidade do colostro por meio do refratômetro de Brix é uma das técnicas utilizadas para estimar a concentração de IgG no colostro suíno (Souza et al., 2021), sendo um instrumento versátil, confiável, barato e rápido, permitindo o resultado na granja em questão de minutos. Essa avaliação permitirá um adequado manejo do colostro.

A concentração sérica de imunoglobulinas nos leitões varia amplamente entre os rebanhos e entre as porcas (Kielland et al., 2015). A forte associação entre a concentração de IgG no colostro e a concentração sérica de IgG no leitão mostra que o aumento do nível de IgG no colostro melhora os níveis de IgG nos leitões e, potencialmente, aumentará a sobrevivência dos leitões (Kielland et al., 2015). Prestar atenção extra aos leitões pequenos na leitegada não homogeneizada pode ser necessário para garantir a absorção de IgG suficiente por todos os leitões. A captação de IgG pode ser medida indiretamente pelo registro de IgG de leitão no soro após o nascimento. Há também

a possibilidade de que as baixas concentrações séricas de imunoglobulinas nos leitões possam ser resultado de uma falha na absorção, tendo uma relação com a maturação intestinal do leitão. No entanto, a quantidade de colostro consumida pelos leitões e a quantidade de imunoglobulina necessária a ser apresentada ao intestino para absorção é desconhecida.

A eficiência de absorção diminui quando a ingestão do primeiro colostro é retardada, indicando a importância da ingestão de colostro logo após o nascimento. Ainda mais importante é que a transmigração de bactérias patogênicas pode ser evitada pelo colostro através do “fechamento do intestino” no lúmen intestinal.

A imunologia da mucosa intestinal é bastante complexa, pois a superfície da mucosa não é apenas um fator predominante barreira estrutural e imunológica contra os microrganismos, mas também desempenha um papel importante na absorção de água e nutrientes durante o processo digestivo (Cerutti et al., 2011). De fato, o epitélio das vilosidades intestinais possui um grande papel na absorção de IgG colostrais, e provavelmente também de IgA e IgM, para a circulação neonatal. Já o epitélio da cripta intestinal tem um papel especializado na adsorção de IgA e IgM colostrais, sendo que a IgA dimérica e a IgM do colostro suíno fornecem a “primeira camada antisséptica” intestinal, evitando a transmigração de bactérias patogênicas (Butler et al., 1981; Rooke; Bland, 2002). Interessantemente, os resultados do estudo desenvolvido pela Embrapa mostram que os leitões privados da ingestão de colostro nas primeiras 24 horas de vida e alimentados somente com substituto do leite na fase do colostro apresentaram altas concentrações séricas de IgA com 24 horas de vida, concentrações bem superiores aos leitões dos grupos que maram o colostro. Levast et al. (2010) sugerem que o desmame ultraprecoce influencia diretamente a síntese de IgA e ativa direta ou indiretamente as vias Th17, que podem estar relacionadas a alterações nas funções de barreira da mucosa. Em contraste, o atraso do desmame permite que os fatores endógenos do leite estimulem o início da síntese de IgA, protegendo o leitão. Nesse sentido, é possível sugerir que o substituto do leite estimulou precocemente a síntese de IgA pelo próprio leitão. É provável que algum componente do substituto do leite agiu como um antígeno e foi transferido das células M duodenais para os linfócitos intraepiteliais, estimulando as células plasmáticas da mucosa a secretar IgA (Cerutti et al., 2011). Esse aumento foi transiente



somente sendo observado no período que os animais receberam o substituto do leite. Na fase da lactogênese não foi observada diferença entre os leitões. Conforme demonstrado no estudo da Embrapa, corroborando esforços anteriores, nenhum sistema de amamentação artificial com fórmula e substitutos do leite pode reproduzir as funções e características no organismo do leitão do colostro materno. Nesse contexto, o estudo também avaliou a influência de diferentes dietas nas primeiras 24 horas de vida e desenvolvimento imune celular em leitões.

## Componentes celulares

As Igs não são as únicas fontes de imunidade passiva da porca para os leitões. Os leucócitos também representam uma fonte importante de imunidade celular para os neonatos. A concentração de leucócitos no colostro é de  $1 \times 10^7$  células/mL e de  $1 \times 10^6$  células/mL no leite. Estima-se que os leitões ingerem cerca de 500 milhões a 700 milhões de células do colostro diariamente (Nguyen et al., 2007), podendo ser células epiteliais, linfócitos (células T e B) e fagócitos (neutrófilos e macrófagos).

As células epiteliais constituem uma grande proporção da secreção da glândula mamária da porca, representando aproximadamente 20% a 40% de células colostrais inteiras, tendo pouca ou nenhuma IgA (Lejan, 1994). Considera-se que as células epiteliais do colostro suíno podem produzir citocinas e também funcionar como células apresentadoras de antígenos e expressar MHC II (Wagstrom et al., 2000).

A população de leucócitos é composta principalmente por neutrófilos (40%), seguidos por linfócitos T (30%), linfócitos B (16%), macrófagos (11%) e células NK (Forner et al., 2021), mas pode variar o número e o tipo de célula de acordo com o estágio de desenvolvimento da glândula mamária e de outras condições individuais (Magnusson et al., 1991). Em estudos anteriores da Embrapa, foram observados vários subtipos de linfócitos T e B presentes no colostro, sendo os mais predominantes os linfócitos T  $CD3^+CD4^+CD8^+$  e linfócitos  $TCD4^+$  efetora de memória ( $CD4^+CD27^-CD45RA^-$ ). Entre os linfócitos T, as células  $CD3^+CD8^+$  (47%-49%) foram mais numerosas do que as células  $CD3^+CD4^+$  (7%-14%) (Forner et al., 2021).

Resultados obtidos pela Embrapa também mostraram que a paridade não influencia a contagem total de macrófagos, granulócitos e células T e B no colostro de porcas e marrãs. No entanto, o colostro de porcas multíparas apresenta subconjuntos de linfócitos T significativamente maiores do que as marrãs (células T CD4<sup>+</sup> de memória central e efetora ou células T CD8<sup>+</sup> de memória central). Conclui-se que a ordem de parto pode influenciar a população de células e a resposta imune adaptativa do leitão, influenciando a indução de anticorpos neutralizantes e respostas imunes celulares. Outros estudos já demonstraram que linfócitos de leitões amamentados com colostro de porcas vacinadas proliferaram e poderiam participar da resposta funcional ao *Mycoplasma hyopneumoniae* (Bandrick et al., 2008). Os linfócitos T com fenótipo de memória efetora e células NK derivadas do colostro podem desempenhar um papel na imunidade da mucosa e potencialmente na transferência de imunidade passiva (Hlavova et al., 2014).

Os neutrófilos têm função de depurar patógenos extracelulares e atuam nas respostas agudas. Atuam ainda nas funções efetoras de células imunes inatas e adaptativas (Hoebe et al., 2004). Os linfócitos T CD3<sup>+</sup> são a população de linfócitos mais presentes no colostro e apresentam marcadores fenotípicos diferentes daqueles encontrados no sangue periférico. Essa população de linfócitos é estimulada *in vitro* por antígenos virais e bacterianos (Lejan, 1994; Pomorska-Mol et al., 2010). Os linfócitos T são compostos de subconjuntos auxiliares e citotóxicos, onde se destaca o TCD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>, que fornece mediadores inflamatórios por meio das citocinas (Forner et al., 2021; Hlavova et al., 2014; Pomorska-Mol et al., 2010). A subpopulação de linfócitos T no colostro apresenta ainda fenótipos de memória central e de memória efetora, que fornecem proteção ao neonato por meio da experiência imunológica anterior da porca (Forner et al., 2021).

## Citocinas

Diversos agentes imunomoduladores são encontrados no colostro, tais como hormônios (prolactina, estradiol, progesterona, estrona, somatotropina e insulina), anticorpos anti-idiotípicos e nucleotídeos que aumentam a atividade de células NK, macrófagos, células T auxiliares e citocinas. Dentre as citocinas presentes, há fatores pró-inflamatórios (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6), fatores

anti-inflamatórios promotores de crescimento (TGF- $\beta$  e IL-10), promotores de crescimento (eritropoietina, G-CSF e M-CSF), quimiocinas (IL-8 / CXCL-8 e CCL5), agentes que promovem respostas imune do tipo Th1 (IFN- $\gamma$  e IL-12), do tipo Th2 (IL-6, IL-4 e IL-10) e do tipo Th3 (TGF- $\beta$ 1). Os resultados *in vitro* sugerem que as duas citocinas lactogênicas predominantes (TGF- $\beta$ 1 e IL-4) estão envolvidas em respostas IgA, induzindo resposta do tipo Th2 e diminuindo a capacidade de resposta imunológica dos neonatos (Nguyen et al., 2007).

Supõe-se que as citocinas são absorvidas na circulação da prole antes que o fechamento do intestino ocorra e a secreção mamária mude do colostro para o leite maduro. A compreensão da ontogenia inicial de citocinas plasmáticas de leitões e concentrações de quimiocinas é limitada, mas sabe-se que as citocinas maternas contidas no colostro podem desempenhar um papel instrutivo na maturação do sistema imunológico neonatal. Supõe-se que o colostro seja a única fonte de várias citocinas para leitões recém-nascidos.

As concentrações das citocinas GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18 e TNF- $\alpha$  são maiores no soro e no colostro das porcas multíparas em comparação com leitões (Tabela 1). A maior concentração das citocinas na secreção da glândula mamária foi encontrada no primeiro e segundo dia pós-parto, que se correlacionou com o horário de seus picos de concentração no soro do leitão. A citocina predominante do colostro da porca foi IL-4, seguida de TGF- $\beta$ 1. A concentração elevada de citocinas Th2 ou TGF- $\beta$  no organismo de leitões recém-nascidos pode ser crucial na aquisição da microbiota comensal normal no intestino devido à redução da resposta imune e inflamatória no intestino (Nguyen et al., 2007).

A correlação moderada entre o sangue da porca e o colostro para IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 e IFN- $\gamma$  indica que essas citocinas passam para a glândula mamária a partir da corrente sanguínea da porca. Entretanto, as citocinas TNF- $\alpha$  e o TGF- $\beta$ 1 não apresentam correlação, pois a concentração de ambas no colostro foi maior em relação ao sangue da porca; portanto, são produzidas diretamente na glândula mamária (Nguyen et al., 2007).

**Tabela 1.** Concentração de citocinas (ng/mL) no colostro e no plasma das leitões e porcas.

| Citocinas     | Colostro    |             |              | Plasma      |             |              |
|---------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|--------------|
|               | Leitão      | Porca       | Pr> $\chi^2$ | Leitão      | Porca       | Pr> $\chi^2$ |
| GM-CSF        | 0,006±0,005 | 0,146±0,071 | 0,0399       | 0,118±0,048 | 4,233±3,797 | 0,0037       |
| IFN- $\gamma$ | 7,178±5,993 | 47,05±21,3  | 0,0207       | 4,011±2,496 | 243,93± 108 | 0,0076       |
| IL-1 $\alpha$ | 0,079±0,029 | 0,507±0,192 | 0,0195       | 0,181±0,088 | 0,708±0,210 | 0,0543       |
| IL1 $\beta$   | 0,102±0,052 | 1,154±0,588 | 0,0093       | 0,424±0,248 | 2,020±0,654 | 0,0911       |
| IL-1RA        | 0,588±0,229 | 4,190±1,929 | 0,0226       | 1,113±0,565 | 5,577±1,769 | 0,0412       |
| IL-2          | 0,522±0,210 | 8,113±6,058 | 0,0272       | 1,056±0,630 | 9,900±4,405 | 0,0247       |
| IL-4          | 4,428±2,722 | 68,47±22,2  | 0,0225       | 26,69±25,2  | 120,97±36,1 | 0,0226       |
| IL-6          | 0,102±0,059 | 4,990±4,161 | 0,0147       | 0,378±0,333 | 3,920±1,559 | 0,0260       |
| IL-8          | 19,83±6,51  | 8,422±3,525 | 0,1454       | 0,050±0,013 | 0,252±0,160 | 0,5645       |
| IL-10         | 1,498±0,763 | 14,29±4,87  | 0,0076       | 6,716±5,703 | 28,73±0,96  | 0,0181       |
| IL-12         | 0,318±0,111 | 2,005±0,825 | 0,0173       | 0,843±0,342 | 3,170±0,900 | 0,0500       |
| IL-18         | 2,297±1,005 | 19,39±8,67  | 0,0272       | 5,261±3,313 | 37,56±13,5  | 0,0500       |
| TNF- $\alpha$ | 0,077±0,027 | 0,589±0,305 | 0,0574       | 0,084±0,030 | 3,744±2,373 | 0,0593       |

Os dados estão demonstrados como Média  $\pm$  SEM.

Essas citocinas atingem níveis mais elevados no soro de leitões que recebem colostro de porcas do que no soro de leitões alimentados com colostro de leitões. A menor concentração dessas citocinas foi observada nos leitões alimentados com sucedâneo do leite (Tabela 2). Desta forma, os leitões que mamaram o colostro da porca apresentam uma maior tendência a respostas inflamatórias e anti-inflamatórias inatas e propensão a respostas Th1 e Th2 específicas durante o período perinatal. A presença de citocinas ou anticorpos transferidos passivamente pela porca influencia a capacidade de secreção de citocinas no leitão recém-nascido, e isso pode sugerir que a vacinação da porca pode também influenciar o meio de citocinas do recém-nascido e afetar a diferenciação das células imunes.

**Tabela 2.** Concentração de citocinas (ng/mL) no colostro e no plasma das leitões e porcas.

| Citocinas     | Grupos                    |                            |                           |                           |                           |                            |        |  |  |  | P> $\chi^2$ |
|---------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|--------|--|--|--|-------------|
|               | LL                        | LP                         | LS                        | PP                        | PL                        | PS                         |        |  |  |  |             |
| GM-CSF        | 0,058±0,032 <sup>b</sup>  | 0,746±0,278 <sup>a</sup>   | 0,014±0,010 <sup>b</sup>  | 0,918±0,452 <sup>a</sup>  | 0,054±0,011 <sup>b</sup>  | 0,012±0,012 <sup>b</sup>   | 0,0004 |  |  |  |             |
| IFN- $\gamma$ | 33,44±7,50 <sup>b</sup>   | 169,04±56,2 <sup>a</sup>   | 4,084±2,033 <sup>c</sup>  | 294,80±50,2 <sup>a</sup>  | 22,01±10,6 <sup>bc</sup>  | 13,37±6,99 <sup>bc</sup>   | 0,0004 |  |  |  |             |
| IL-1 $\alpha$ | 0,192±0,098 <sup>b</sup>  | 0,604±0,108 <sup>a</sup>   | 0,006±0,004 <sup>c</sup>  | 0,744±0,146 <sup>a</sup>  | 0,280±0,132 <sup>ab</sup> | 0,006±0,006 <sup>c</sup>   | 0,0003 |  |  |  |             |
| IL1 $\beta$   | 0,382±0,222 <sup>b</sup>  | 1,414±0,384 <sup>a</sup>   | 0,012±0,002 <sup>b</sup>  | 1,978±0,597 <sup>a</sup>  | 0,636±0,358 <sup>b</sup>  | 0,164±0,154 <sup>b</sup>   | 0,0024 |  |  |  |             |
| IL-1RA        | 13,79±3,51                | 10,48±2,90                 | 34,29±22,5                | 5,912±1,436               | 22,89±8,74                | 30,48±26,9                 | 0,3699 |  |  |  |             |
| IL-2          | 1,462±0,586 <sup>b</sup>  | 4,582±0,889 <sup>a</sup>   | 0,100±0,044 <sup>c</sup>  | 6,306±1,701 <sup>a</sup>  | 1,886±0,357 <sup>b</sup>  | 0,116±0,096 <sup>c</sup>   | 0,0002 |  |  |  |             |
| IL-4          | 24,54±14,7 <sup>b</sup>   | 107,77±20,6 <sup>a</sup>   | 0,086±0,048 <sup>c</sup>  | 176,61±25,5 <sup>a</sup>  | 52,62±11,5 <sup>b</sup>   | 0,084±0,064 <sup>c</sup>   | 0,0002 |  |  |  |             |
| IL-6          | 0,434±0,256 <sup>b</sup>  | 2,062±0,339 <sup>a</sup>   | 0,042±0,027 <sup>b</sup>  | 3,326±1,280 <sup>a</sup>  | 0,636±0,376 <sup>b</sup>  | 0,034±0,034 <sup>b</sup>   | 0,0013 |  |  |  |             |
| IL-8          | 0,242±0,051 <sup>c</sup>  | 0,476±0,087 <sup>abc</sup> | 0,788±0,145 <sup>a</sup>  | 0,512±0,087 <sup>ab</sup> | 0,228±0,060 <sup>bc</sup> | 0,764±0,275 <sup>abc</sup> | 0,0407 |  |  |  |             |
| IL-10         | 6,896±3,721 <sup>c</sup>  | 27,59±6,41 <sup>b</sup>    | 0,224±0,088 <sup>d</sup>  | 47,47±4,69 <sup>a</sup>   | 13,72±2,76 <sup>c</sup>   | 0,214±0,123 <sup>d</sup>   | 0,0002 |  |  |  |             |
| IL-12         | 0,996±0,320 <sup>b</sup>  | 2,624±0,033 <sup>a</sup>   | 0,362±0,027 <sup>b</sup>  | 3,514±0,708 <sup>a</sup>  | 1,134±0,486 <sup>b</sup>  | 0,420±0,064 <sup>b</sup>   | 0,0014 |  |  |  |             |
| IL-18         | 7,086±3,473 <sup>bc</sup> | 24,02±2,80 <sup>a</sup>    | 0,498±0,213 <sup>cd</sup> | 33,71±8,45 <sup>a</sup>   | 9,458±4,280 <sup>b</sup>  | 0,472±0,263 <sup>d</sup>   | 0,0004 |  |  |  |             |
| TNF- $\alpha$ | 0,202±0,070 <sup>b</sup>  | 2,348±0,833 <sup>a</sup>   | 0,160±0,061 <sup>b</sup>  | 3,044±1,190 <sup>a</sup>  | 0,280±0,071 <sup>b</sup>  | 0,130±0,076 <sup>b</sup>   | 0,0008 |  |  |  |             |

A análise foi realizada com os testes de Kruskal-Wallis. <sup>a, b, c, d</sup> Diferentes letras sobrescritas indicam a diferença estatística significativa entre os grupos (P<0,05).

Todas essas citocinas foram encontradas no sangue dos leitões que ingeriram o colostro. Nos leitões irmãos que foram privados de colostro, as citocinas IFN- $\gamma$  e IL-1RA foram as únicas que apresentaram valores maiores que zero. Assim, assume-se que a maior parte dessas citocinas não passa pela placenta, e, nas primeiras horas de vida, os leitões pouco as produzem, mas recebem as citocinas via colostro. No entanto, IL-1RA e IFN $\gamma$  foram detectadas no plasma dos leitões privados de colostro. Isso pode indicar que os leitões produzem essas citocinas por si mesmos. O TNF- $\alpha$  só foi detectado no plasma dos leitões que foram amamentados por porcas (ordem de paridade maior que 3). Já os leitões amamentados por leitões e os privados de colostro não apresentaram essa citocina nas primeiras horas de vida. A presença desta citocina no soro de leitões provavelmente se deve a algum mecanismo de controle contra o novo ambiente, cheio de desafios ao sistema imune do leitão.

As concentrações de citocinas Th1, Th2 ou Th17 no colostro e no plasma são mais altas nas porcas do que nas leitões, e os leitões que foram amamentados com colostro de porcas também apresentaram concentrações mais altas dessas citocinas em seu plasma do que leitões que mamaram colostro de leitões e leitões alimentados com sucedâneo de leite. Os grupos de leitões que mamaram colostro de leitões apresentaram menos da metade da quantidade de GM-CSF, IFN $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18 e TNF $\alpha$  em relação aos leitões que mamaram colostro de porca. Esta concentração mais baixa de citocinas foi também observada nos leitões alimentados com substituto do leite. Os leitões apresentaram maiores respostas de citocinas inatas relacionadas ao colostro de porca (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-10). Esta maturação inata corresponde a um aumento paralelo nas respostas adaptativas Th1 (IFN- $\gamma$ ) aos mitógenos.

As células Th são um tipo de linfócito T e sua proliferação é capaz de transformá-las em células T efetoras, que posteriormente se diferenciam em dois subtipos distintos, linfócitos Th1 e Th2. Além disso, as células Th aumentam ou potencializam a atividade de outras células imunes pela liberação de citocinas de células T. A produção de citocinas de IL-2, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  de suporte Th1 está envolvida na imunidade celular, enquanto os linfócitos Th2 caracterizados pela produção de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 estão principalmente envolvidos na imunidade humoral. Linfócitos Th17 são conhecidos por produzir IL-6.

O estudo examinou também a relação entre as respostas imunes inatas precoces e a fonte de alimentação em leitões lactentes. Uma maior propensão para respostas inflamatórias e anti-inflamatórias inatas no período perinatal juntamente com propensão para respostas específicas Th1 e Th2 no período pós-natal precoce foi significativamente correlacionada com os leitões que mamaram colostro das porcas, representados pelos grupos PP e LP. Especificamente, houve correlações positivas consistentes entre o nível de respostas de citocinas inflamatórias em 24 horas de vida e o desenvolvimento de IL-6, IL-12, IL-18 e IL- $\beta$ , mas também para TNF- $\alpha$ . Isso foi particularmente verdadeiro para a produção de citocina anti-inflamatória IL-10. Observa-se assim que as concentrações de colostro e citocinas plasmáticas nas matrizes estão correlacionadas com a paridade da porca. As concentrações de citocinas no colostro da mãe melhoram a qualidade imunológica do colostro com efeito imunomodulador e são um forte impulsor da ontogenia neonatal suína.

## Resposta imune no leitão alimentado com fontes diferentes de colostro

Depois que o leitão nasce, o sistema imunológico começa a fazer a transição para um ambiente extra-uterino rico em microrganismos. No entanto, o desenvolvimento da imunidade celular ativa no leitão é imaturo ao nascimento. A capacidade das células B e T dos órgãos linfáticos e das células mononucleares do sangue em responder aos mitógenos foi menos desenvolvida no leitão recém-nascido e o número de células apresentadoras de antígenos foi menor, o que está de acordo com trabalhos anteriores (Maciag et al., 2022; Sinkora and Butler, 2009). A capacidade de proliferação ativa e expansão clonal de células T e B, necessária para a geração de respostas imunes adaptativas, foi observada em diferentes níveis quando considerados os leitões que se alimentaram com o colostro de porca, colostro de leitoa, e alimentados com o sucedâneo. Células B e T ativadas foram maiores em leitões alimentados com colostro de porca no período neonatal (24 horas) e depois com leite maduro de porca no período de desmame (28 dias).

Ainda não se sabe se a tolerância pode ser gerada na prole por antígenos adicionais de componentes do colostro de outra mãe ou substituto do leite. Para tal, foi analisado o perfil das células T reguladoras (Treg) nesses leitões.

Entretanto, não observou-se aumento das células T reg nos leitões que se alimentaram com o colostro de outra mãe ou que receberam substituto do leite. Os resultados encontrados mostraram maiores células Treg (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>) e T citotóxico/memória (CD3e<sup>+</sup>CD8a<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>) em leitões (aos 28 dias de idade) que foram mantidos com sua própria mãe e amamentados normalmente. Os dados sugerem um desenvolvimento acelerado desses subgrupos de linfócitos nesses leitões. As células Treg (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>) desempenham um papel vital na tolerância periférica e são encontradas em menores quantidades em animais alérgicos. A atividade regulatória das células Treg (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>) está ligada à produção de citocinas Th2, como IL-4 e IL-10, e associada à supressão da produção de citocinas Th1, como IL-2 e INF- $\gamma$ . Esses resultados indicam que a nutrição influencia a capacidade funcional e a maturação da população de células T. Assim, os componentes do ambiente e da nutrição do início da vida afetam tanto o desenvolvimento local dos componentes reguladores do sistema imunológico da mucosa quanto as respostas imunes às proteínas alimentares do sucedâneo do leite. Claramente, o desenvolvimento de imunocompetência é um requisito absoluto para um ótimo crescimento e desempenho. No entanto, no contexto de exposição a uma ampla gama de antígenos associados a patógenos, uma definição de imunocompetência deve considerar a capacidade de montar respostas apropriadas aos antígenos. Isso incluirá a capacidade de gerar tolerância a alimentos e antígenos bacterianos comensais, bem como respostas imunes ativas a patógenos.

Os leitões alimentados com sucedâneo de leite (grupos LS e PS) apresentaram alguns linfócitos incapazes de responder aos mitógenos entre 24 horas e 28 dias, sugerindo que as células imunes são principalmente imaturas, enquanto os leitões alimentados com colostro de porcas/leitoa apresentaram maiores quantidades de linfócitos. Observamos que as concentrações de IgG no plasma de leitões logo após o nascimento estão positivamente correlacionadas com a sobrevivência e, além disso, os leitões mortos apresentaram concentrações séricas de IgG mais baixas do que os leitões sobreviventes comparáveis.

Os estudos da Embrapa corroboram os achados sobre a deficiência imunológica de células imunes e produção de citocinas em neonatos, como demonstrado em leitões alimentados com sucedâneo do leite. Mostrou-se também a influência do tipo de colostro (porca vs. Leitoa) sob o perfil de células imunes



no SI do leitão na fase pré-desmame. Além disso, o estudo da Embrapa também é o primeiro a documentar a influência da paridade da porca na quantidade de células B e T ativadas no colostro, bem como na capacidade de secreção de citocinas pró-inflamatórias/anti-inflamatórias que evolui paralelamente à maturação Th1 e Th2. As células T virgens não secretam citocinas Th1, Th2 e Th17. Portanto, alterações nas concentrações de citocinas secretadas por células Th1 ou Th2 estão associadas a proporções alteradas de subpopulações de linfócitos e diferenciação de células T induzida por antígeno.

## O manejo na unidade produtora de leitões - UPL visando o sistema imune do leitão

Nas últimas décadas, a seleção de matrizes suínas hiperprolíficas resultou em leitegadas numerosas, porém com alta variabilidade do peso ao nascer, o que caracteriza grande risco para a sobrevivência pós-natal. Na Unidade Produtora de Leitões (UPL) existem manejos no parto e pós-parto com o objetivo de que a leitegada tenha boas condições, evitando a desuniformidade da leitegada.

Dentre todos os manejos necessários para garantir o bom desenvolvimento do leitão, um dos mais importantes é a orientação na primeira mamada. Este manejo é necessário, principalmente, nos casos onde os leitões de baixo peso têm dificuldade em encontrar o teto. Então, o produtor interfere e auxilia manualmente esses leitões. Com a demora em mamar, o leitão redireciona a energia do corpo para o aquecimento, perdendo o pouco de gordura que tem para se aquecer.

Logo após o parto, os neonatos são capazes de dar início às respostas imunitárias devido à estimulação antigênica a que são expostos imediatamente no meio exterior. Contudo, qualquer resposta imunitária num animal recém-nascido é uma resposta primária, com aparecimento demorado e com baixa produção de anticorpos (Salmon et al., 2009). Esta resposta primária requer, aproximadamente, duas semanas para conferir proteção contra agentes infecciosos. Esse despreparo imunológico do leitão ao nascimento e o impedimento da transferência de Igs da mãe para os fetos via placenta faz com que ele seja extremamente dependente da aquisição de imunidade passiva

transferida pela mãe, via colostro. Neste período, a assistência materna é fundamental para a sobrevivência do leitão, e a ingestão de colostro é determinante durante este intervalo de tempo entre a exposição a microrganismos patogênicos e o desenvolvimento de resposta imunitária efetiva (Giguere and Polkes, 2005). A imunidade é conferida pela ingestão de Igs colostrais (anticorpos), leucócitos e outros fatores de imunidade também presentes no colostro, os quais podem contribuir para a imunidade do leitão recém-nascido (Forner et al., 2021).

A presença de leitões com baixo peso ao nascer aumenta a taxa de mortalidade pré-desmame e a maior parte dessas perdas ocorre nas primeiras 72 h após o nascimento (Tuchscherer et al., 2000), tendo relação direta com o consumo inadequado do colostro. Isso acontece normalmente porque os leitões têm acesso diminuído aos tetos funcionais pela própria desvantagem em competir com leitões mais pesados, ocasionando, assim, uma ingestão insuficiente de colostro.

A ingestão insuficiente de colostro foi identificada como uma importante causa de morte neonatal na produção de suínos, sendo a maior causa de mortalidade de leitões nos primeiros três dias após o nascimento. A reposição energética com suplementos em leitões com baixa ingestão de colostro evita a morte precoce até os três dias de idade, mas os leitões permanecem imunossuprimidos e apresentam uma mortalidade de até 60% até os 15 dias de idade. A quantidade de colostro ingerida pelos leitões é variável e depende da capacidade da porca em produzir colostro suficiente para toda a leitegada, e também da capacidade do leitão em extrair o colostro das tetas. Com base nos resultados obtidos neste estudo, a utilização de sucedâneo ou substitutos do leite nas primeiras 24 horas de vida não é recomendada. Essa substituição afetou negativamente os leitões, os quais apresentaram-se agamaglobulinêmicos. Foi observado também aumento de mortalidade nas três primeiras semanas de vida e diarreia nestes leitões.

A quantidade mínima de colostro necessária para que um leitão absorva imunoglobulinas suficientes para o seu desenvolvimento varia de 250g a 300g nas primeiras 24 horas após o nascimento (Devillers et al., 2007; Quesnel, 2011). O consumo de colostro pelos neonatos é muito variável, sendo influenciado por fatores maternos, como a quantidade e a qualidade de colostro produzido pela fêmea, e também relacionado ao tamanho da leitegada,

peso ao nascimento e vitalidade do neonato (Quesnel, 2011). A ingestão de colostro desempenha um papel importante na redução da susceptibilidade a infecções, tanto na fase de aleitamento como na fase pós-desmame. No entanto, observamos que leitões provenientes de primíparas, mesmo mamando a quantidade adequada de colostro, apresentam menor desenvolvimento e maturação imunológica que os leitões que se alimentaram do colostro de múltiparas. Portanto, os leitões de primíparas apresentam maior susceptibilidade a doenças. Logo, em granjas com alta reposição de matrizes, os leitões podem ser mais suscetíveis às doenças. Desta forma, nestes períodos, a importância do manejo do colostro é ainda maior nestas granjas, além de dobrar os cuidados de biossegurança.

Os leitões que permaneceram com a leiteira tiveram um desenvolvimento imunológico inferior aos mantidos com as porcas nas primeiras 24 horas de vida. Os leitões alimentados com o colostro da porca apresentaram maiores concentrações de imunoglobulinas séricas e citocinas pró-inflamatórias/anti-inflamatórias, que auxiliam na maturação imunológica do leitão. Por fim, apresentaram maiores populações de subtipos de linfócitos T e B, que podem influenciar na resposta adaptativa imune do leitão. Esses resultados se devem ao fato de que o colostro de fêmeas múltiparas é superior em componentes imunológicos na comparação com o colostro de primíparas.

Com este estudo, foi possível observar que o colostro contém uma distribuição especial de subtipos de linfócitos, sugerindo que essas células provavelmente migram seletivamente do colostro para órgãos linfoides secundários dos leitões. A semelhança da população de linfócitos foi observada entre os leitões que mamaram a mesma fonte de colostro, mesmo eles não sendo irmãos. Este resultado sugere que a imunidade materna pode influenciar a imunidade do leitão. Nesse sentido, a imunidade mediada por células foi detectada em leitões que mamaram o colostro da mãe adotiva. Isso sugere que a absorção de imunidade celular do colostro pode ocorrer mesmo entre filhotes não biológicos da fêmea. Essa constatação contradiz resultado observado em outro estudo, o qual sugere que os leitões recebam a imunidade celular materna pela transferência do colostro somente quando são leitões biológicos (Bandrick et al., 2014). De toda maneira, estudos específicos sobre adsorção de imunidade celular materna devem ser direcionados para melhores conclusões.

Os resultados deste estudo também contribuem para entender a ligação entre o perfil imunológico do colostro de leitões e porcas, bem como também foi possível observar que o colostro de leitões tem menores concentrações de células de defesa do que o de porcas, indicando que altos índices de reposição devem ser evitados, sob o risco de um desequilíbrio imunológico na granja.

Em suma, os resultados demonstraram que os leitões alimentados com sucedâneo do leite tiveram taxa de mortalidade maior do que os leitões alimentados com colostro. O colostro desempenha um papel importante na sobrevivência de leitões recém-nascidos, e estudos sobre a relação entre o colostro e a ontogenia das reações imunes são importantes para entender o processo imunológico e os possíveis fatores que podem comprometê-lo. Foi possível também demonstrar que a paridade da porca influencia a qualidade imunológica do colostro. A origem do colostro mamado afeta a quantidade das populações dos subtipos de linfócitos encontrados nos órgãos linfoides dos leitões nas primeiras 24 horas de vida. Se esse impacto precoce na vida do leitão afetar o desempenho é uma questão-chave no campo da ontogenia imunológica e exigirá mais estudos.

## Referências

- BANDRICK, M.; ARIZA-NIETO, C.; BAIDOO, S. K.; MOLITOR, T. W. Colostral antibody-mediated and cell-mediated immunity contributes to innate and antigen-specific immunity in piglets. **Developmental Comparative Immunology**, n. 43, p. 114-120, 2014.
- BANDRICK, M.; PIETERS, M.; PIJOAN, C.; MOLITOR, T. W. Passive transfer of maternal *Mycoplasma hyopneumoniae* - Specific cellular immunity to piglets. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 15, p. 540-543, 2008.
- BUTLER, J. E. Immunoglobulin diversity, B-cell and antibody repertoire development in large farm animals. **Revue Scientifique Technique Oie**, v. 17, p. 43-70. 1998.
- BUTLER, J. E.; KLOBASA, F.; WERHAHN, E. The Differential localization of Iga, Igm and Igg in the gut of suckled neonatal piglets. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 2, p. 53-65, 1981.
- CERUTTI, A.; CHEN, K.; CHORNY, A. Immunoglobulin Responses at the mucosal interface. **Annual Review of Immunology**, v. 29, p. 273-293, 2011.

CLARKE, R. M.; HARDY, R. N. Histological changes in small intestine of the young pig and their relation to macromolecular uptake. **Journal of Anatomy**, v. 108, p. 63-77, 1971.

DEVILLERS, N.; FARMER, C.; LE DIVIDICH, J.; PRUNIER, A. Variability of colostrum yield and colostrum intake in pigs. **Animal**, v. 1, p. 1033-1041, 2007.

DEVILLERS, N.; LE DIVIDICH, J.; PRUNIER, A. Influence of colostrum intake on piglet survival and immunity. **Animal**, v. 5, p. 1605-1612, 2011.

EKSTROM, G. M.; WESTROM, B. R.; TELEMO, E.; KARLSSON, B. W. The uptake of fluorescein-conjugated dextran 70,000 by the small intestinal epithelium of the young-rat and pig in relation to macromolecular transmission into the blood. **Journal of Developmental Physiology**, v. 10, p. 227-233, 1988.

FERRARI, C. V.; SBARDELLA, P. E.; BERNARDI, M. L.; COUTINHO, M. L.; VAZ, I. S.; WENTZ, I.; BORTOLOZZO, F. P. Effect of birth weight and colostrum intake on mortality and performance of piglets after cross-fostering in sows of different parities. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 114, p. 259-266, 2014.

FOISNET, A.; FARMER, C.; DAVID, C.; QUESNEL, H. Relationships between colostrum production by primiparous sows and sow physiology around parturition. **Journal of Animal Science**, v. 88, p. 1672-1683, 2010.

FORNER, R.; BOMBASSARO, G.; BELLAVER, F. V.; MACIAG, S.; FONSECA, F. N.; GAVA, D.; LOPES, L.; MARQUES, M. G.; BASTOS, A. P. Distribution difference of colostrum-derived B and T cells subsets in gilts and sows. **Plos One**, v. 16, 2021.

GIGUERE, S.; POLKES, A. C. Immunologic disorders in neonatal foals. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 21, p. 241-272, 2005.

HLAVOVA, K.; STEPANOVA, H.; FALDYNA, M. The phenotype and activation status of T and NK cells in porcine colostrum suggest these are central/effector memory cells. **Veterinary Journal**, 202, 477-482, 2014.

HOEBE, K.; JANSSEN, E.; BEUTLER, B. The interface between innate and adaptive immunity. **Nature Immunology**, v. 5, p. 971-974, 2004.

INOUE, R.; TSUKAHARA, T. Composition and physiological functions of the porcine colostrum. **Animal Science Journal=Nihon Chikusan Gakkaiho**, v. 92, e13618, 2021.

JENSEN, A. R.; ELNIF, J.; BURRIN, D. G.; SANGILD, P. T. Development of intestinal immunoglobulin absorption and enzyme activities in neonatal pigs is diet dependent. **Journal of Nutrition**, v. 131, p. 3259-3265, 2001.

KIELLAND, C.; ROOTWELT, V.; REKSEN, O.; FRAMSTAD, T. The association between immunoglobulin G in sow colostrum and piglet plasma. **Journal of Animal Science**, v. 93, p. 4453-4462, 2015.

KIM, Y. B. Developmental immunity in the piglet. **Birth Defects Original Article Series**, 11, p. 549-557, 1975.

KLOBASA, F.; BUTLER, J. E. Absolute and relative concentrations of immunoglobulins G, M, and A, and albumin in the lacteal secretion of sows of different lactation numbers. **American Journal of Veterinary Research**, v. 48, p. 176-182, 1987.

LANGEL, S. N.; PAIM, F. C.; LAGER, K. M.; VLASOVA, A. N.; SAIF, L. J. Lactogenic immunity and vaccines for porcine epidemic diarrhea virus (PEDV): Historical and current concepts. **Virus Research**, v. 226, p. 93-107, 2016.

LE DIVIDICH, J.; ROOKE, J. A.; HERPIN, P. Nutritional and immunological importance of colostrum for the new-born pig. **Journal of Agricultural Science**, Cambridge, v. 143, p. 469-485, 2005.

LECCE, J. G. Glucose milliequivalents eaten by the neonatal pig and cessation of intestinal absorption of large molecules (closure). **Journal of Nutrition**, v. 90, p. 240-244, 1966.

LEJAN, C., 1994. A study by flow-cytometry of lymphocytes in sow colostrum. **Research in Veterinary Science**, 57, 300-304.

LEVAST, B., de MONTE, M., CHEVALEYRE, C., MELO, S., BERRI, M., MANGIN, F., ZANELLO, G., LANTIER, I., SALMON, H., MEURENS, F., 2010. Ultra-early weaning in piglets results in low serum IgA concentration and IL17 mRNA expression. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, 137, 261-268.

MACIAG, S. S.; BELLAVAR, F. A. V.; BOMBASSARO, G. E.; HAACH, V.; MORES, M. A. Z.; BARON, L. F.; COLDEBELLA, A.; BASTOS, A. P. A. On the influence of the source of porcine colostrum in the development of early immune ontogeny in piglets. **Scientific Reports**, v. 12, n. 15630, 2022.

MAGNUSSON, U.; RODRIGUEZMARTINEZ, H.; EINARSSON, S. A simple, rapid method for differential cell counts in porcine mammary secretions. **Veterinary Record**, v. 129, p. 485-490, 1991.

MARKOWSKA-DANIEL, I.; POMORSKA-MOL, M. Shifts in immunoglobulins levels in the porcine mammary secretions during whole lactation period. **Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy**, 54, 345-349, 2010.

MCCAULEY, I., HARTMANN, P. E. Changes in piglet leucocytes, B lymphocytes and plasma cortisol from birth to three weeks after weaning. **Research in Veterinary Science**, v. 37, p. 234-241, 1984.

NGUYEN, T. V.; YUAN, L. J.; AZEVEDO, M. S. P.; JEONG, K. I.; GONZALEZ, A. M.; SAIF, L. J. Transfer of maternal cytokines to suckling piglets: In vivo and in vitro models with implications for immunomodulation of neonatal immunity. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 117, p. 236-248, 2007.

POMORSKA-MOL, M., MARKOWSKA-DANIEL, I., BEDNAREK, D. Flow cytometric analysis of leukocytes in porcine mammary secretions. **Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy**, v. 54, p. 188-192, 2010.

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

QUESNEL, H.; FARMER, C.; DEVILLERS, N. Colostrum intake: Influence on piglet performance and factors of variation. **Livestock Science**, v. 146, p. 105-114, 2012.

RAIDAL, S. L.; MCTAGGART, C.; PENHALE, J. Effect of withholding macromolecules on the duration of intestinal permeability to colostral IgG in foals. **Australian Veterinary Journal**, v. 83, p. 78-81, 2005.

ROOKE, J. A.; BLAND, I. M. The acquisition of passive immunity in the new-born piglet. **Livestock Production Science**, v. 8, p. 13-23, 2002.

RUMBO, M.; CHIRDO, F. G.; ANON, M. C.; FOSSATI, C. A. Detection and characterization of antibodies specific to food antigens (gliadin, ovalbumin and beta-lactoglobulin) in human serum, saliva, colostrum and milk. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 112, p. 453-458, 1998.

SALMON, H.; BERRI, M.; GERDTS, V.; MEURENS, F. Humoral and cellular factors of maternal immunity in swine. **Developmental and Comparative Immunology**, v. 33, p. 384-393, 2009.

SANGILD, P. T.; TRAHAIR, J. F.; LOFTAGER, M. K.; FOWDEN, A. L. Intestinal macromolecule absorption in the fetal pig after infusion of colostrum in utero. **Pediatric Research**, v. 45, p. 595-602, 1999.

SINKORA, J.; REHAKOVA, Z.; SINKORA, M.; CUKROWSKA, B.; TLASKALOVA-HOGENOVA, H.; BIANCHI, A. T.; DE GEUS, B. Expression of CD2 on porcine B lymphocytes. **Immunology**, v. 95, p. 443-449, 1998.

SINKORA, M.; BUTLER, J. E. The ontogeny of the porcine immune system. **Developmental and Comparative Immunology**, v. 33, p. 273-283, 2009.

SMITH, M. W.; JARVIS, L. G. Growth and cell replacement in the new-born pig intestine. Proceedings of the Royal Society of London. Series B, **Biological sciences**, v. 203, p. 69-89, 1978.

SMITH, M. W.; PEACOCK, M. A. Anomalous replacement of foetal enterocytes in the neonatal pig. Proceedings of the Royal Society of London. Series B, **Biological sciences**, v. 206, p. 411-420, 1980.

SOUZA, A. P.; BOMBASSARO, G. E.; FONSECA, F. N.; LOPES, L. S.; MACIAG, S. S.; VOLPATO, F. B.; BASTOS, A. P. A comparative evaluation of methods for estimating the colostrum quality in sows. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 73, p. 1047-1057, 2021.

THEIL, P. K.; LAURIDSEN, C.; QUESNEL, H. Neonatal piglet survival: impact of sow nutrition around parturition on fetal glycogen deposition and production and composition of colostrum and transient milk. **Animal**, v. 8, p. 1021-1030, 2014.

TUCHSCHERER, M.; PUPPE, B.; TUCHSCHERER, A.; TIEMANN, U. Early identification of neonates at risk: traits of newborn piglets with respect to survival. **Theriogenology**, v. 54, p. 371-388, 2000.

VALLET, J. L.; MILES, J. R.; REMPEL, L. A. A simple novel measure of passive transfer of maternal immunoglobulin is predictive of preweaning mortality in piglets. **Veterinary Journal**, v. 195, p. 91-97, 2013.

WAGSTROM, E. A.; YOON, K. J.; ZIMMERMAN, J. J. Immune components in porcine mammary secretions. **Viral immunology**, v. 13, p. 383-397, 2000.

WERHAHN, E.; KLOBASA, F.; BUTLER, J. E. Investigation of Some Factors Which Influence the Absorption of IgG by the Neonatal Piglet. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 2, p. 35-51, 1981.

ZHANG, H. Z.; MALO, C.; BOYLE, C. R.; BUDDINGTON, R. K. Diet influences development of the pig (*Sus scrofa*) intestine during the first 6 hours after birth. **Journal of Nutrition**, v. 128, p. 1302-1310, 1998.

Exemplares desta edição podem ser adquiridos na:

**Embrapa Suínos e Aves**

Rodovia BR 153 - KM 110

Caixa Postal 321

89.715-899, Concórdia, SC

Fone: (49) 3441 0400

Fax: (49) 3441 0497

www.embrapa.br

www.embrapa.br/fale-conosco/sac

**1ª edição**

Versão eletrônica (2022)



MINISTÉRIO DA  
AGRICULTURA, PECUÁRIA  
E ABASTECIMENTO



Comitê Local de Publicações da Embrapa Suínos e Aves

Presidente

*Franco Muller Martins*

Secretária-Executiva

*Tânia Maria Biavatti Celant*

Membros

*Clarissa Silveira Luiz Vaz, Cláudia Antunez Arrieche, Gerson Neudi Scheuermann, Jane de Oliveira Peixoto, Rodrigo da Silveira Nicoloso e Sara Pimentel*

Supervisão editorial

*Tânia Maria Biavatti Celant*

Revisão técnica

*Beatris Kramer*

*Marcos Antonio Zanella Mores*

Revisão de texto

*Jean Carlos Porto Vilas Boas Souza*

Normalização bibliográfica

*Claudia Antunez Arrieche*

Projeto gráfico da coleção

*Carlos Eduardo Felice Barbeiro*

Editoração eletrônica

*Vivian Fracasso*

Foto da capa

*Franciana Aparecida Volpato Bellaver*