

IMUNONUTRIÇÃO EM SUÍNOS: FUNDAMENTOS, CONCEITOS E IMUNONUTRIENTES

MELISSA IZABEL HANNAS

Zootecnista, DSc. - Gerente Técnica Alltech do Brasil

Introdução

...”O potencial de modular a atividade do sistema imune através da intervenção com nutrientes específicos é denominado imunonutrição. Este conceito pode ser aplicado em qualquer situação na qual a alteração do fornecimento de nutrientes é utilizada para modificar a resposta inflamatória e imune nos animais...” Calder (2008).

Segundo Calder (2008), em humanos a imunonutrição tornou-se estreitamente associada a tentativa de melhorar o curso clínico dos pacientes criticamente doentes e cirúrgicos, que muitas vezes exige uma fonte exógena de nutrientes fornecidos de forma parenteral ou enteral. Em situações associadas à imunossupressão os riscos de morbidade e mortalidade devido à infecção são aumentados. Desta forma, melhorar a função imune durante este período pode reduzir as complicações devido à infecção. Estando as estratégias de imunonutrição em humanos relacionadas à redução da resposta inflamatória evitando a posterior imunossupressão compensatória.

Substratos com ação imunomodulatória foram identificados em macro e micro nutrientes. O modo de ação individual dos substratos imunomodulatórios e seus efeitos clínicos são pesquisados nas diferentes espécies animais (Suchner et al. 2000).

McCowen e Bistrrian (2003) avaliaram experimentos clínicos em humanos e após uma meta-análises identificaram que a melhora imune pode ser obtida com adição de ácidos ômega-3, arginina e nucleotídeos adicionados em formulas nutricionais completas. Os maiores efeitos dos tratamentos foram observados na redução de complicações infecciosas especialmente em casos cirúrgicos de câncer e traumas gastrointestinais. Resultados diversificados indicam que seus efeitos estão diretamente relacionados à necessidade de um consumo mínimo de imunonutrientes para redução efetiva de processos infecciosos. Quando a ingestão é baixa, os imunonutrientes são utilizados de forma semelhante que os controles isoprotéicos. A utilização de práticas para aumentar o consumo enteral foram efetivas na resposta ao uso de imunonutrientes. O que revela a complexa relação entre a nutrição e imunidade nas diferentes espécies. Alvo de recentes pesquisas na área de produção de suínos como forma de melhorar os resultados zootécnicos e sanitários, a imunonutrição envolve conceitos relacionados o uso de produtos que favorecem a imunidade e a saúde animal.

Para o entendimento adequado desta área vamos abordar os **conceitos de nutrição e imunologia**, suas **interrelações e nutrientes e/ou nutrecinas** com ação de imunomodulação em suínos.

Nutrientes x nutrecinas

Segundo Adams (2007), os nutrientes são importantes para o crescimento e saúde dos animais e devem ser fornecidos em quantidades adequadas. Como nutrientes incluem: os carboidratos, as gorduras, as proteínas com 9 aminoácidos essenciais, 17 minerais e 13 vitaminas que devem ser obtidos a partir da ingestão de alimentos.

Os nutrientes apresentam como característica fundamental serem constituintes essenciais do organismo e uma deficiência destes nutrientes rapidamente transforma-se em doença por deficiência. No organismo animal os nutrientes apresentam diversas funções incluindo suprimento de energia para atividade celular e fontes de matérias primas para a síntese de novas estruturas celulares.

Mas entende-se que o alimento não é uma simples coleção de nutrientes, mas uma fonte inumerável de moléculas diferentes, algumas das quais podem ser tóxicas e muitas destas apresentam atividade bioativa.

Seguindo este conceito, os componentes dos alimentos podem ser classificados como nutrecinas, componentes nutritivos, componentes bioativos e alimentos bioativos (Adams, 2007). Revelando que o grupo de moléculas compreendidas nos nutrientes e nas nutrecinas não é exclusivo de um grupo, conforme apresentado na Figura 1.

Como exemplo clássico os ácidos graxos e ácidos orgânicos contribuem como fonte de energia as células atuando como nutriente, e também exercem efeitos distintos sobre o equilíbrio de bactérias apresentando uma ação bioativa.

Por definição, as nutrecinas são os componentes bioativos presente nos alimentos funcionais que podem exercer influencia no status imune, virulência a patógenos, proliferação de células, danos e reparos ao DNA e estresse oxidativo de células. Todos estes tem impacto na manutenção da saúde e prevenção de doenças tornando-se essencial elucidarmos as funções dos alimentos a nível celular (Adams, 2007).

Considerando o consumo contínuo de nutrientes e nutrecinas em diferentes programas de alimentação, estes exercem efeitos contínuos no trato gastrointestinal e efeitos internos a nível celular.

As bases da nutrição e saúde demonstram que existem múltiplas interações entre nutrientes, nutrecinas e genoma, no nível de DNA, RNA, proteínas e metabolitos. (Roche, 2006).

Sistema imune x imunidade

O termo imunidade é derivado da palavra latina *immunitas*, que se refere a proteção contra processos legais que os senadores romanos tinham durante seu mandato. Historicamente, imunidade significa proteção contra doenças, em particular contra doenças infecciosas. As células e moléculas responsáveis pela imunidade formam o sistema imune e sua resposta coletiva e coordenada a introdução de substâncias estranhas é chamada de resposta imunológica.

Os principais aspectos considerados do sistema imune são estrutura e função da barreira de mucosa, função de defesa celular e resposta inflamatória local e sistêmica. (Suchner et al. 2000).

Esquema geral do sistema imune apresentado por Surai (2002) está apresentado na figura 2.

O sistema imune fornece a defesa contra moléculas estranhas ao organismo. O nível de estimulação deste órgão é necessário para a saúde. Estímulo excessivo do sistema imune ocorre em desafio de doença ou exposição a alta pressão microbiana especialmente em ambientes com baixa sanidade, estimulação elevada do sistema imune afeta as rotas homeostáticas que regulam o metabolismo, partição de nutrientes, comportamento, termorregulação e a atividade do eixo hipotálamo, pituitária adrenocortical. Conseqüências importantes da excessiva imunoestimulação incluem produção de citocinas pro-inflamatórias IL-1 β , IL-6, TNF α e IFN α/β , ativação de respostas de fase aguda, febre, inapetência, reabsorção de aminoácidos muscular, redirecionamento de nutrientes utilizados na produção de carne, leite e para a produção de proteína de fase aguda do anabolismo do fígado e estímulo a produção de leptina (Colditz, 2002).

A resistência imunológica a doenças no sistema de produção animal ocorre com um custo no redirecionamento de nutrientes dos tecidos de produção.

Segundo Adams (2007), problemas de saúde podem apresentar várias origens e requerem múltiplas soluções. A manutenção da saúde contra desafios de doenças podem ser considerados e a partir da compreensão de dois conceitos:

Resistência - refere-se a habilidade de vários sistemas de proteção como pele e sistema imune em excluir e remover os patógenos do corpo sem causar as doenças.

Resiliência refere-se à habilidade do animal de manter a produtividade durante desafios de infecção. O que significa que animais infectados podem continuar a crescer e apresentar boa eficiência produtiva.

Imunonutrição e imunonutrientes

Imunonutrição é a modulação de atividades do sistema imune em animais através de nutrientes e ou alimentos específicos em quantidades adequadas objetivando resistência e ou melhora de infecções e ou doenças (Grimble, 2001).

Informações sobre a influência da nutrição na função imune geralmente são demonstradas pelo fato da subnutrição resultar bem deficiências imunológicas. Sem uma adequada nutrição o sistema imune é claramente deprimido de componentes necessários a uma resposta imune efetiva.

Os animais são continuamente alimentados, o efeito da ingestão de alimento e consequentemente nutrientes e nutrecinas são expressos em duas esferas e ou locais, um externo representado pelo trato gastrointestinal e outro interno após a digestão e passagem do alimento do lúmen intestinal para os tecidos corporais.

Desta forma pode-se verificar a complexa interação entre nutrientes, nutrecinas na nutrição interna e externa. A nutrição externa no trato gastrointestinal tem impacto significativo na saúde e proteção a organismos invasores, influenciando a microflora, fisiologia digestiva, estimulação imune e inflamação.

Poucos parâmetros imunológicos são mensurados para a avaliação do status do sistema imune e estão relacionados a desafios antigênicos, numero de leucócitos, mobilidade, balanço oxidativo, atividade protéica, produção de anticorpos e liberação de interleucinas (Powell et al. 2000). Segundo os autores o decréscimo da proliferação de leucócitos e atividade de fagocitose resulta em redução da expansão de clones de linfócitos para microorganismo específicos e eliminação vigorosa de microrganismos, a alteração no balanço oxidativo altera o ciclo de vida celular e as proteínas tem papel vital sobre anticorpos, citocinas, proteínas de fase aguda, componentes do sistema complemento, fatores de transcrição e enzimas, alteração no balanço oxidativo altera o ciclo de vida celular. As principais respostas imunes associadas a nutrição descritas por Bertola e Meneses (...) são:

- alterações da imunidade celular e produção de anticorpos;
- alterações de linfócitos T;
- alterações na secreção de citocinas antiinflamatórias e proinflamatórias;
- alterações funcionais das imunoglobulinas;
- produção e atividade funcional dos componentes do sistema complemento;
- manutenção de barreiras epiteliais e mucosas.

Uma vez que os sistemas digestivo e imune estão interligados, e podem ser influenciados através da ação externa e interna dos nutrientes e/ou nutrecinas. As alterações descritas acima ocorrem por efeito direto e ou indireto. Exemplos:

- 1) As nutrecinas e ou imunonutrientes com ação direta sobre a população microbiana benéfica e patogênica favorecem ou não a resposta imune local.
- 2) A ativação do sistema imune pode alterar a demanda por nutrientes não essenciais fazendo com que em determinadas circunstâncias estes tornem-se condicionalmente essenciais.
- 3) Em condições de consumo restrito em função de estresse a demanda por nutrientes específicos pode ser alterada sendo a resposta ao uso de nutrientes e nutrecinas distinta quando comparada a suplementação em condições adequadas.
- 4) As nutrecinas e ou imunonutrientes podem exercer modulação direta em processos inflamatórios ou antiinflamatórios mediados pelo sistema imune iniciando a ação local no intestino.

Um ponto importante é a diferenciação da nutrição baseada em saúde dos tratamentos farmacológicos, que esta no fato de que as moléculas farmacêuticas devem curar ou eliminar uma doença em particular quando se conhece um status de doença. Já o programa de nutrição baseado na saúde tem como ponto de inicio a saúde dos animais sendo o objetivo sua manutenção.

Nutrientes e nutrecinas com ação imune

Resumo de conseqüências imune da privação de nutrientes foi apresentado por Powell et al. (2000), considerando estudos em humanos, ratos e camundongos e estão descritos na tabela 1.

Para suínos, Ribeiro et al. (2008) fizeram considerações sobre características de dietas e nutrientes utilizados na nutrição de leitões que tem papel específico na imunomodulação, destacando os níveis de energia da dieta, proteína, lipídeos, minerais, vitaminas, zinco, selênio, cromo, cobre, ferro, vitamina E, vitamina C.

Em artigo sobre saúde intestinal, Bandeira et al. (2010), citam como substâncias potencialmente envolvidas na promoção da saúde intestinal: probióticos, prebióticos, betaglucanos, nucleotídeos, ácidos orgânicos, inulina, ácidos láctico, cobre, zinco, poliaminas, glutamina, tributirina, lactitol, bromelina e os óleos essenciais. Uma vez que estes atuam na melhoria da saúde intestinal podem exercer efeito direto e ou indiretos sobre a imunidade dos animais.

O efeito de alguns nutrientes e nutrecinas com ação imune estão descritos a seguir. É importante considerarmos que seus efeitos e respostas estão relacionados a idade do animal, condição sanitária, estágio de produção e condição nutricional. A lista não é exaustiva, apresentamos aqui o modo de ação de alguns nutrientes e ou nutrecinas e pesquisas comprovando as alterações no sistema imune.

Vitamina C: Contribui na manutenção das barreiras naturais contra as infecções aumentando a produção de interferon, potencializando a imunidade. Fortifica a atividade imunológica dos leucócitos, aumenta a produção das células de defesa e a resistência do organismo.

Vitamina E: Aumenta a resposta imunológica. A deficiência resulta em redução do poder bactericida de leucócitos e linfócitos, menor produção de imunoglobulinas, redução da resposta imune mediada por células, menor produção e funcionamento de citocinas. A suplementação com doses supra fisiológicas de vitamina E aumentam o poder de fagocitose e a resposta imune humoral e celular. Participa na formação dos glóbulos vermelhos; age como antioxidante e protege as membranas celulares. A vitamina E atua na prevenção de danos de radicais livres e produtos de peroxidação lipídica, auxilia a manutenção da integridade estrutural das células, incluindo células imunes. Em animais a deficiência de vitamina E promoveu supressão da função de células B, produção de imunoglobulinas, resposta de linfócitos T, função e produção de citocinas e linfocinas. A suplementação com vitamina E aumentou as resposta imune celular uma vez que reduziu a síntese de prostaglandinas, estimulou a atividade de células T e aumentou a função dos macrófagos.

Vitamina A: Papel essencial nas infecções e na manutenção da integridade da superfície das mucosas (barreiras naturais contra as infecções). A deficiência de vitamina A está associada ao aumento da susceptibilidade a infecções. A deficiência acarreta redução do tamanho do timo e do baço, menor atividade de células natural killer, redução da produção de interferon e da resposta de hipersensibilidade cutânea tardia, menor atividade de macrófagos e redução da proliferação linfócitos.

Ferro: O ferro é um mineral necessário para praticamente todas as células vivas, pois participa de diversas reações químicas incluindo o processo de obtenção de energia e o processo de multiplicação celular. A ação das células da imunidade natural, neutrófilos e macrófagos, diminuem quando ocorre deficiência de ferro. A deficiência de ferro pode causar diminuição da proporção de linfócitos T no sangue, a atrofia do timo, órgão que produz os linfócitos T. A multiplicação de linfócitos B também fica prejudicada em condições de deficiência de ferro. A sobrecarga de ferro, causada por super dosagem, pode também comprometer a atividade do sistema imune. A redução da proporção de linfócitos T pode ser observada nessas situações. (Santos,...)

Zinco: É o segundo elemento traço mais abundante nos mamíferos e aves. Sendo componente de mais de 300 enzimas. A carência influi no sistema imunológica e afeta fundamentalmente os órgãos linfóides. A deficiência de zinco resulta em extensivo dano aos linfócitos T, com atrofia do timo, alteração da síntese de linfócitos, resultando em marcada imunossupressão. Implica também em alterações epidérmicas associadas à maior penetração de agentes (Surai, 2005).

Selênio: O déficit de selênio afeta à imunidade, estando diminuída, entre outros, a atividade bactericida, a resposta dos anticorpos e o desenvolvimento de linfócitos. Os efeitos da deficiência de selênio sobre o sistema imune foram intensamente estudados em animais e incluem a redução a resistência a infecções virais e microbianas, inibição da função de neutrófilos, decréscimo da produção de anticorpos, redução da proliferação de linfócitos T e B, inibição da citotoxicidade de células T e natural killer enquanto a suplementação elimina os efeitos e ou melhora a atividade imunológica.

O selênio é essencial para a eficiente e efetiva ação do sistema imune em humanos e animais. A bioquímica celular do selênio é um sistema complexo que envolve a expressão de diversas proteínas contendo selênio, a maioria delas já caracterizadas. Sugere-se que os efeitos antioxidantes do selênio sejam mediados pela glutathione peroxidase que remove os lipídeos hidroperoxidados tóxicos e os peróxidos de hidrogênio. O selênio age como antioxidante no espaço extracelular, citosol da célula e em associação com a membrana celular (Arthur et al. 2003). Linfócitos deficientes em selênio são menos capazes de proliferar frente a mitogeno e nos macrófagos a síntese de leucotrienos B4 essencial para a quimiotaxia dos neutrófilos fica prejudica. O sistema humoral também é afetado pela deficiência de selênio, como exemplo títulos de IgM ,IgG e IGA decresceram em ratos e IgG e IgM decresceram em humanos com deficiência de selênio .

Glutamina: Extensa revisão sobre o uso e efeito da glutamina e glutamato podem ser consultadas em Yi e Alle (Ajinomoto) e Freitas e Pena (2006). A glutamina é importante na gliconeogênese, síntese de uréia, homeostase do pH, neurotransmissão, diferenciação e crescimento celular Segundo Cynober, 1999). A glutamina é utilizada em altas taxas por células isoladas do sistema imune, como linfócitos, macrófagos e neutrófilos, além de ser importante para a proliferação de linfócitos e produção de citocinas, atividades de fagocitose e secreção dos macrófagos e morte bacteriana pelos neutrófilos (Newsholme, 2001).

Em revisão Roth (2008) aborda os efeitos não nutricionais da glutamina onde destaca: que a glutamina é o aminoácido livre mais abundante do corpo humano, apresenta papel nutricional importante como constituintes de proteínas e na transaminação de aminoácidos. A glutamina tem capacidade regulatória na modulação do sistema imune e celular. A deficiência de glutamina reduz a proliferação de linfócitos, influencia a expressão de marcadores de ativação superficial em linfócitos e monócitos, afeta a produção de citocinas e estimula a apoptose. A suplementação com glutamina parece ter um efeito positivo no metabolismo da glicose no estado de resistência à insulina. A glutamina influencia uma variedade de diferentes percursos moleculares, como exemplo temos a estimulação da formação de proteínas de choque térmico 70 nos monócitos, melhorando a estabilidade do mRNA, influencia o potencial redox da célula, melhorando a formação de glutathione, induz efeitos anabolizantes celulares entre outros.

Arginina: Aumenta o número de células TCD 4, atividade das células natural killer e citotoxicidade de macrófagos, precursor do óxido nítrico o qual induz a ação de várias células de defesa, combatendo infecções causadas por vírus, bactérias, fungos, protozoários e vermes.

N-Acetil cisteína: A cisteína é um componente da glutathione. Concentrações da glutathione no fígado, pulmões, intestino delgado diminuem nos processos inflamatórios, podendo ser prevenidas pela administração de cisteína A glutathione intensifica a atividade de linfócitos T e da imunidade mediada por células.

Ácidos graxos poli insaturados (PUFAS): Alvo de inúmeras pesquisas nos últimos 25 anos, atualmente é sabido que o balanço dietético de lipídeos pode influenciar e alterar respostas inflamatórias em humanos e animais. Segundo Calder (2010), a ingestão de PUFA influencia o complexo de lipídeos, lipoproteínas, metabólitos e a concentração de hormônios que influenciam processos inflamatórios. O alto consumo de ácido linoléico favorece o aumento do conteúdo de ácido araquidônico (AA) nos fosfolipídios das membranas celulares, aumentando, conseqüentemente, a produção de prostaglandina (PG) E2 e leucotrieno (LT) B4, por meio das vias enzimáticas da ciclooxigenase (COX) e 5-lipoxigenase (5-LOX), respectivamente (Garofolo e Petrilli, 2006).

Já a ingestão de fontes de lipídeos como óleo de peixe introduz EPA nos fosfolipídios das membranas, inibindo o metabolismo do ácido araquidônico por competição pelas mesmas vias enzimáticas (COX e 5-LOX), promovendo a formação de PGE3, em vez de PGE2, e LTB5, em vez de LTB4, que são mediadores inflamatórios menos ativos. O ácido linoléico é precursor da síntese de

eicosanóides da série par, com características pró-inflamatórias, como o tromboxano A₂ (TXA₂), as PGI₂ e PGE₂ e os LTB₄ (James et al. 2000; Kelley, 2001). As PGE₂ e os LTB₄ são os mediadores que possuem o maior potencial pró-inflamatório. A PGE₂ induz à febre, promove vasodilatação, aumenta a permeabilidade vascular e potencializa a dor e o edema causados por outros agentes, como bradicinina e histamina. Por outro lado, a PGE₂ inibe a produção do TNF- α e IL-1, apresentando, nesse aspecto, característica antiinflamatória. Tem potencial imunossupressor, pois inibe a proliferação de linfócitos, a atividade das células natural killer e a produção de IL-2 e interferon (IFN)- α . O LTB₄ aumenta a permeabilidade vascular, o fluxo sanguíneo e a quimiotaxia dos leucócitos, induz à liberação de enzimas lisossomais e aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio e de TNF- α , IL-1 e IL-6. Em todos esses aspectos, o LTB₄ é pró-inflamatório (Calder, 2003, Grimble, 2002). Os tromboxanos (TX) também provêm do metabolismo dos eicosanóides. Entre eles, o TXA₂ é o principal subproduto do AA, promovendo agregação plaquetária, adesão leucocitária e contração da musculatura lisa¹⁹. Por outro lado, como apontado anteriormente, o aumento da oferta de ácidos graxos da família ômega-3, como o ácido linolênico (C18: 3) ou de EPA e de DHA, favorece a síntese de eicosanóides da série ímpar, como a PGE₃, TXA₃ e LTB₅, que possuem características antiinflamatórias.

Os ácidos graxos influenciam a inflamação através de uma variedade de mecanismos; muitos destes são mediados por, ou pelo menos associados, a alterações na composição de ácidos graxos das membranas celulares. Alterações na composição da membrana celular podem modificar a fluidez membrana, sinalização celular pode levar a alteração na expressão dos genes e no padrão de produção de mediador de lipídeos das células. Células envolvidas na resposta inflamatória são normalmente ricas em ácido graxo araquidônico n-6, mas o conteúdo de ácido araquidônico e dos ácidos graxos n-3 EPA e DHA podem ser alterados através de administração oral de EPA e DHA. EPA e DHA dão origem a resolvinas recém-descobertas que são antiinflamatórias. O aumento no conteúdo de EPA e DHA (e redução no conteúdo de ácido araquidônico), resultou em mudança no padrão de produção de eicosanóides e provavelmente também de resolvinas. Assim, a composição de ácidos graxos de células inflamatórias influencia sua função, e o conteúdo de ácido araquidônico, EPA e DHA parece ser especialmente importante (Calder, 2010).

Nucleotídeos: - os nucleotídeos otimizam as funções de células T e das células natural killer. Melhoram a função imune nas barreiras de mucosa, produção de anticorpos, fagocitose e resistência a patógenos. Os nucleotídeos são nutrientes essenciais, envolvidos com o desenvolvimento, reparação do trato gastrointestinal, desenvolvimento do músculo esquelético, função cardíaca e resposta imune.

Nutricionalmente, os nucleotídeos não são considerados como essenciais, pois são sintetizados pela “via de novo” pelo organismo utilizando aminoácidos como precursores ou por via de salvamento a partir da degradação de aminoácidos e nucleotídeos da dieta. Porém, quando ocorre crescimento rápido, doença e consumo limitado de nutrientes ou distúrbio endógeno os nucleotídeos dietéticos são considerados de grande importância para o organismo, pois podem disponibilizar bases e nucleosídeos para ser utilizada imediatamente na síntese de nucleotídeos, via salvamento. Essa via é extremamente importante para tecidos e órgãos cuja síntese de nucleotídeos é eficiente, sendo assim, necessária à suplementação dos nucleotídeos nas dietas. Além disso, os nucleotídeos dietéticos participam da divisão celular, do crescimento celular e da modulação do sistema imunológico, e ajudam na manutenção da saúde intestinal reduzindo a incidência de doenças entéricas (Rossi et al., 2007).

A ativação dos linfonodos é acompanhada pelo aumento da síntese dos ácidos nucléicos. Os linfócitos apresentam capacidade limitada para a síntese dos nucleotídeos, seja por via *de novo* ou por via de salvamento (Uauy, 1994). É necessária a suplementação de nucleotídeos na dieta para a manutenção normal do sistema imunológico. É mais barato para o organismo usar nucleotídeos dietéticos do que sintetizá-los via de novo, onde os aminoácidos que seriam utilizados na síntese protéica são destinados a síntese de nucleotídeos (Rutz et al. 2006).

Proteínas funcionais: no grupo das proteínas funcionais estão ingredientes ricos em proteína e ou energia cujo efeito sobre os animais estão diretamente relacionados à presença de nutrientes não essenciais, peptídeos e ou componentes nutrecinas independente de sua composição de nutrientes essenciais. Neste grupo destacam-se: plasma desidratado por spray-dried, extrato de levedura desidratado por spray dried, proteína e subprodutos de leite, entre outros.

Seus efeitos como alimentos funcionais são validados em estudos onde o fornecimento de dietas isonutritivas em nutrientes essenciais, com a inclusão de diferentes fontes promove desempenhos distintos aos grupos de animais tratados, alteração no desenvolvimento da mucosa intestinal e nos parâmetros imunológicos direta ou indiretamente.

Plasma desidratado: Em estudos com plasma desidratado por spray-drier foi demonstrado que seus efeitos podem estar relacionados a presença de imunoglobulinas e aminoácidos condicionalmente essenciais. Em artigo de Campbell et al. (2008) foram abordados aspectos do uso de plasma sobre a resposta imune em suínos.

Extrato de levedura: Os efeitos positivos do uso de extrato de levedura tanto em humanos como em animais são justificados pela presença de aminoácidos condicionalmente essenciais como arginina e glutamina, nucleotídeos, vitaminas do complexo B e inositol, os quais atuam favorecendo o sistema imune como descrito anteriormente. Pesquisas realizadas por Spring (2001) e Maribo (2001), mostraram os efeitos positivos do uso de extrato de levedura em substituições a diferentes fontes de proteína como proteína de batata e farinha de peixe. Trabalho realizado por Carlson et al. (2005) na Universidade de Missouri, evidenciou os efeitos positivos do uso de ingredientes específicos extrato de levedura e plasma na ração de leitões sobre o desenvolvimento da mucosa intestinal, desempenho dos leitões na fase de creche e efeito residual dos tratamentos sobre o desempenho até a terminação.

Proteína do leite: A utilização de produtos lácteos como imunomodulador tem sido amplamente estudada. De acordo com Sgarbieri (2004), os efeitos benéficos do leite estão relacionadas a presença de imunoglobulinas que permanecem quase que integralmente no soro e continuam a desempenhar função importante, não somente no sistema gastrointestinal mas sistemicamente em todo o organismo. O autor cita estudos realizados no Canadá, onde foi demonstrado que o fornecimento de leite ao mesmo tempo em que promoveu aumento significativo da produção de imunoglobulina havia um aumento correspondente do tripeptídeo glutatona (γ -glutamilcisteinilglicina) no baço, no fígado e em vários outros órgãos. A capacidade imunestimulante das proteínas do soro foi associada a capacidade dessas proteínas em estimular a síntese de glutatona, em virtude do elevado conteúdo de cisteína e de repetidas seqüências glutamyl-cistina na estrutura primária dessas proteínas (Bounous e Gold, 1991 e Bounous et al., 1989, citados por Sgarbieri, 2004). Peptídeos com a seqüência glutamyl-cistina seriam formados na digestão dessas proteínas e absorvidos como tal, servindo de substrato para a síntese de glutatona. Esta, por sua vez, exerce um poder estimulatório sobre linfócitos capazes de sintetizar imunoglobulinas.

Além destas propriedades, atividade antimicrobiana e antiviral já foram demonstradas para as proteínas do soro de leite e estão associadas a presença de lactoferrina, lactoperoxidase, α -lactalbumina.

Resultados científicos: Uso de nutrientes e nutrecinas com efeito imune em suínos

Arginina

Liu et al. (2008), verificaram que os efeitos protetores da arginina estão associados a redução na expressão gênica de citocinas intestinais próinflamatórias através da ativação PPAR γ . Os autores estudaram o efeito da suplementação de L-arginina em atenuar os danos intestinais induzidos pela E.Coli lipopolissacarídeos (LPS) como desencadeador de inflamação em leitões recém desmamados. Nos 3 segmentos intestinais 0,5 e 1% de arginina reduziram os danos morfológicos intestinais induzidos pelo LPS e aliviaram a indução da proliferação de células da cripta e o aumento da apoptose das células dos vilos. O uso de 0,5% de arginina preveniu a elevação de mRNA IL-6 no jejuno e mRNA TNF- α no jejuno e íleo. A suplementação com 1% arginina preveniu a elevação de mRNA IL-6 no jejuno e mRNA TNF- α no jejuno e íleo. O uso de 0,5% arginina aumentou a mRNA PPAR γ nos três segmentos intestinais e 1.0 % arginina aumentou o mRNA duodenal PPAR γ . Os resultados indicaram que a suplementação com arginina exerce efeitos que minimizam os danos na mucosa intestinal ocasionados pelo desafio com LPS.

Avaliando os efeitos da adição de L-arginina sobre o desempenho e função imune em leitões recém desmamado imunossuprimidos com ciclofosfamida, Han et al (2009), verificaram que o uso da arginina aliviou o decréscimo do ganho de peso induzido pela ciclofosfamida administrada aos 21 e 28 dias de idade. A adição de arginina promoveu redução do número total de células brancas aos 28 dias,

e aumento do percentual de linfócitos aos 21 dias, reduziu o tempo de reação hipersensitiva, atenuou a redução no nível de anticorpos albumina sérica bovina causada pelo tratamento com ciclofosfamida aos 28 dias. A adição de arginina elevou os níveis séricos de interleucina -2 e interferon- γ do dia 28, e atenuou a diminuição do nível de interferon- γ no dia 21 ($P < 0.05$). Os resultados indicaram que a suplementação com arginina apresenta efeitos benéficos atenuando os efeitos imunossupressores do desafio com ciclofosfamida, além de melhorar o desempenho de leitões.

Tan et al. (2009), verificaram que a suplementação dietética com 0,4 e 0,8% de L-arginina na dieta de leitões duas semanas após a desmama aumentou significativamente a imunidade humoral e celular dos animais através da modulação da produção de leucócitos, citocinas e anticorpos.

Avaliando as respostas metabólicas da suplementação de L-arginina em suínos em crescimento, He et al. (2009) observaram efeitos sobre a redução nas concentrações de lipoproteína de baixa densidade (LDL), muito baixa densidade (VLDL) e uréia e aumento nas concentrações de creatinina, metabólitos do ciclo do ácido cítrico, ornitina, lisina e tirosina. Os tratamentos com L-Arginina afetaram moléculas que sinalizam nitrogênio e lipídeos (glicerolfosforilcolina e mioinositol) e metabólitos intestinais bacterianos (formato, etanol, metilalanina, dimetilalanina, acetato e propionato). De acordo com os pesquisadores, os resultados revelaram o efeito da arginina sobre o catabolismo de gordura e de aminoácidos, com o aumento da síntese de proteína no músculo esquelético dos animais e modulação do metabolismo intestinal microbiano em suínos em crescimento.

Wu et al. (2010), avaliando o efeito da suplementação de com L-arginina (0,6%) ou N-carbamilglutamato (0,08%) em dietas isoprotéicas sobre a saúde intestinal e desempenho de leitões recém desmamados. A suplementação com arginina ou N-carbamilglutamato aumentou a concentração de arginina no plasma, o crescimento do intestino delgado, altura de vilosidade no duodeno, jejuno e íleo, profundidade da cripta no jejuno e íleo, número de células globet na mucosa intestinal e ganho de peso dos leitões. As análises de PCR e Western Blotting revelaram que níveis de mRNA e proteína de estresse HSP70 foram maiores na mucosa dos animais consumindo rações suplementadas com arginina ou Ncarbamilglutamato. O uso de NCG reduziu a incidência de diarreia em 18%. Os resultados indicaram que: o uso de 0,6% arginina ou 0,08% Ncarbamilglutamato aumentaram a expressão gênica no intestino da HSP70, o crescimento e integridade intestinal.

Glutamina

Whang et al. (2008), avaliando efeitos da desmama e da suplementação de glutamina verificaram que a desmama de leitões resulta em aumento na expressão de genes que promovem o estresse oxidativo e a ativação imune e redução de genes relacionados a utilização de nutrientes e proliferação de células no intestino dos leitões.

O desmame promoveu aumento de (52-346%) na expressão de genes relacionados ao estresse oxidativo e ativação de sistema imune e decresceu (35-77%) a expressão de genes relacionados ao metabolismo de macronutrientes e proliferação de células intestinais. A suplementação com glutamina aumentou (120-124%) a expressão intestinal de genes necessários ao crescimento de células e remoção de oxidantes, enquanto reduziu a expressão de genes que promovem o estresse oxidativo e ativação imune. A glutamina aumentou a capacidade oxidativa de defesa uma vez que aumentou em 29% a concentração de glutatona, preveniu a atrofia do jejuno e promoveu maior crescimento intestinal e corporal dos leitões, 12 e 19%, respectivamente.

Jing et al. (2009) avaliaram o efeito da suplementação de glicil-glutamina (0,0% e 0,15%) em suínos estressados e não estressados por desafio com lipopolissacarídeos (LPS). O desafio com LPS promoveu supressão do desempenho dos leitões e da função imune dos animais. A suplementação com glicil-glutamina aliviou parcialmente os efeitos deletérios provocados pelo desafio com LPS.

Vitamina E e selênio

Wurvasttuti et al. (1993), verificaram que alimentação de fêmeas reprodutoras com dietas suplementadas ou deficientes em Selênio e vitamina E interferiram na resposta imune dos animais. A redução da vitamina E e do Selênio reduziu a resposta mitogênica dos linfócitos no sangue periférico e colostro, a atividade fagocítica de células polimorfonucleares no sangue e colostro e a atividade microbiana de células polimorfonucleares no sangue, colostro e leite das fêmeas.

Efeito positivo do aumento dos níveis de vitamina E na ração de fêmeas gestantes (22, 44 e 66 UI/kg de dieta) foi verificado por Mahan (1994). Em sua pesquisa, o aumento na suplementação de vitamina E promoveu aumento do número de leitões nascidos e nascidos vivos, redução da incidência de mastite, metrite e agalactia, e aumento na concentração de α -tocoferol no colostro e leite. Os leitões desmamados provenientes de fêmeas com maior suplementação de vitamina E apresentaram também maior concentração de α -tocoferol no sangue.

Efeitos de fontes de suplementação de vitamina E de selênio também tem sido estudados. Mahan e Peters (2004) verificaram que a forma da fonte de selênio altera as respostas de sua suplementação. O uso de 0,15 ppm de selênio na forma inorgânica e orgânica promoveu resultados reprodutivos semelhantes. Entretanto as fêmeas alimentadas com selênio na forma orgânica apresentaram maior transferência de selênio aos neonatos, colostro, leite e leitões desmamados e tiveram maior percentual de selênio nos tecidos corporais.

Proteínas funcionais

Carlson et al. (2005), avaliaram o efeito da suplementação protéica de extrato de levedura seco e plasma desidratado por spray-dried sobre o desempenho e morfologia intestinal de leitões. Os ganhos diários de peso e consumos diários de ração foram maiores para os leitões consumindo ração na creche com extrato de levedura ou plasma desidratado, comparados ao grupo controle. No dia 28 a profundidade da cripta, e a espessura da parede da mucosa intestinal foram menores para leitões consumindo ração com extrato de levedura e plasma desidratado. A espessura do vilo e área de lâmina própria foram menores nos leitões consumindo ração com extrato de levedura quando comparados aos leitões consumindo ração controle ou plasma desidratado. Leitões que consumiram ração com extrato de levedura na fase de creche apresentaram maior ganho diário de peso até a terminação que o grupo controle e aqueles consumindo Plasma desidratado.

Recentemente, Pereira et al. (2010a, 2010b), avaliando o fornecimento de rações isonutritivas em nutrientes essenciais com diferentes inclusões de plasma e extrato de levedura (4,0% plasma, 2% de plasma, 2% plasma +1% extrato de levedura, 2% de plasma + 2% de extrato de levedura, 2% de plasma + 3% de extrato de levedura) dos 21 aos 35 dias de idade dos leitões, verificaram com relação aos resultados de ganho de peso médio diário que os animais do tratamento contendo 2% de extrato de levedura apresentaram o melhor resultado em relação aos dos tratamentos correspondente a 0 e 1% de extrato de levedura. Valores intermediários de ganho de peso médio diário foram verificados nos leitões que receberam a ração controle (4% plasma e 3% de extrato de levedura. A utilização de extrato de levedura + plasma promoveu aumento linear da relação vilo:cripta no duodeno e redução quadrática da relação vilo:cripta no íleo dos leitões aos 35 dias de idade. Confirmando a importância de utilização de ingredientes com nutrecinas uma vez que favorecem os resultados zootécnicos e a saúde intestinal dos suínos.

Considerações finais

Com as atuais tecnologias de pesquisa e laboratório tornou-se possível estabelecer os mecanismos e vias de ação de nutrientes e nutrecinas e seus efeitos sobre a imunidade dos suínos. A partir destes podemos programar planos nutricionais que hoje são essenciais para a obtenção do máximo desempenho e de uma adequada imunidade, os quais irão permitir superar os desafios dos sistemas de produção de suínos.

Figura 1 – Componentes dos alimentos: nutrientes e nutrecinas (Adaptado de Adams, 2007).

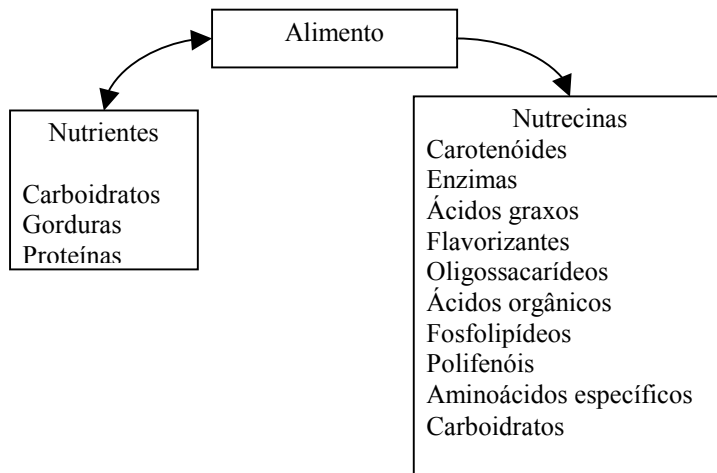


Figura 2: Esquema geral do sistema imune (Adaptado de Surai, 2002).

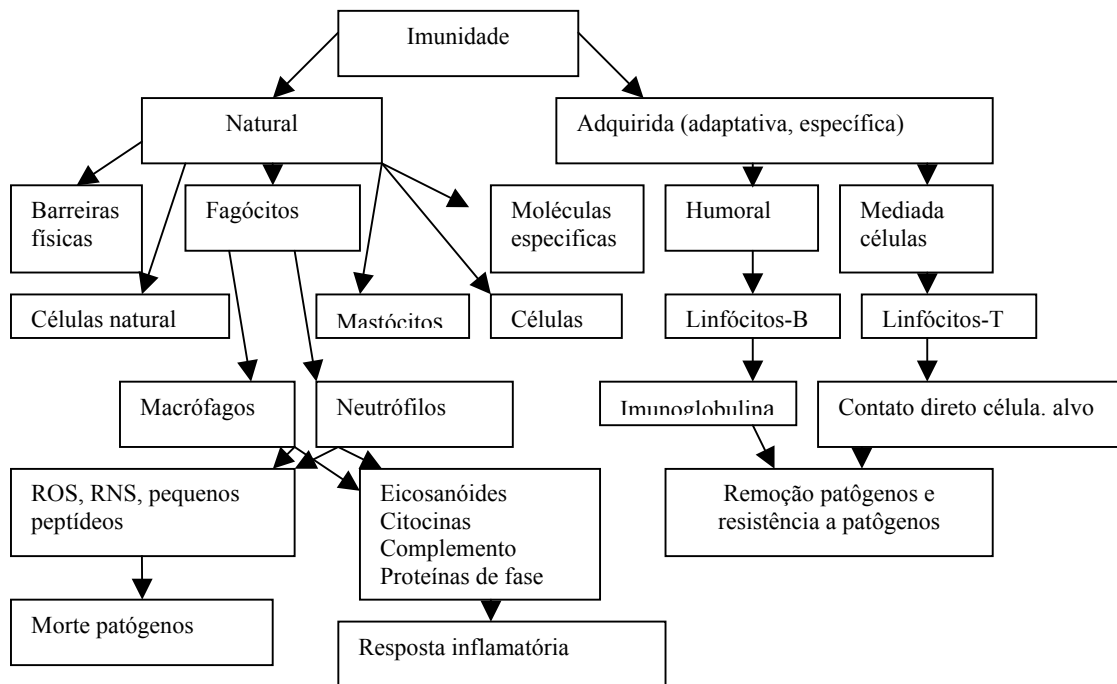


Tabela 1 - Conseqüências imunes da privação de nutrientes

Nutrientes	Redução	Aumento
Restrição de alimento	Imunocompetência Relação CD4+/CD8+ Complemento plasma	Circulação células B Circulação anticorpos
Restrição calórica	Expressão tumor viral e maligno Proliferação de células B autoreativas Citocinas próinflamatórias e TH1 (IL-1, TNF α e TGF β)	Resposta proliferativa células T
Deficiência severa proteína e proteína e energia	Parâmetros humorais e mediadores celulares	Estresse oxidativo
Deficiência protéica	Hipersensitividade-retardada IgG circulante Reparo tecidos Função macrófagos	Tolerância Th2 Estresse oxidativo Supressão célula T
Restrição de aminoácidos (particularmente arginina e glutamina)	Competência imune, uma vez que a arginina promove o desenvolvimento de células T, crescimento e integridade timo e a glutamina é fonte d energia aos leucócitos	
Restrição de ácidos nucléicos	Atividade natural killer Resposta imune celular, incluindo hipersensibilidade transitória, produção de IL2, proliferação células T, polimorfismo e células natural killer	
Ácidos graxos	Inflamação Composição de ácidos graxos e fluidez das membranas celulares	Imunossupressão

Powell et al. (2000).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Adams, C. A. (2007). Feed components: nutrients and nutrients in nutrition-based health. In: nutrition –Based Health – Nutrients and nutrients, health maintenance and disease avoidance in animals. Nottingham University Press, 2007. 169p.
- Arthur, J. R. et al. Selenium in the Immune System. J. Nutr. 133: 1457S–1459S, 2003.
- Bandeira, C. M. et al. Saúde intestinal dos leitões: um conceito novo e abrangente. Abraves-MG. 2010. Acesso em: 29/09/2010.
 (<http://abravesmg.org.br/artigos/Saude%20Intestinal%20dos%20leitoes%20Um%20conceito%20novo%20e%20abrangente.pdf>)
- Bertola, E. Menezes, H. A Interrelação entre Nutrição e Imunidade.
- Calder, P. C. Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients. Braz J Med Biol Res. 2003; 36(4):433.
- Calder, P. Omega-3 Fatty Acids and Inflammatory Processes. Nutrients 2010 Long chain fatty acids influence inflammation. <http://www.gustrength.com/health:omega-3-fatty-acids-and-inflammation> (Acesso em 29/09/2010).
- Calder, P. et al. Nutrition and inflammatory. In: Proceedings of the Nutrition Society (2008), 67 (OCE) E9. <http://www.bmj.com/content/327/7407/117.extract>

- Carlson, M.S., et al. Effects of yeast extract versus animal plasma in weanling pig diets on growth performance and intestinal morphology. *Journal of Swine Health and Production* — July and August 2005, v.13, number 4. p.204-209.
- Campbell, J. et al. Uso do plasma para modular a resposta inflamatória e o seu impacto. *Acta Scientiae Veterinariae*. 36(Supl 1): s53-s59, 2008.
- Cynober, L. A., 1999. Glutamine metabolism in stressed patients (abstract). *Proceedings of international Congress on amino acids(Germany)*. pp 5.
- Colditz, I. G. 2002. Effects of the immune system on metabolism implications for production and disease resitence in livestock. *Livest. Prod. Sci.* 75:257-268.
- Freitas, L. S. Pena, S. M. Utilização de glutamina em processos infecciosos. *Revista Eletrônica Nutritime*, v.3, n° 4, p.337-342, julho/agosto 2006. Artigo Número 35.
- Garofolo, A. Petrilli, A.S. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Rev. Nutr., Campinas*, 19(5):611-621, set./out., 2006.
- Grimble, R.F. Nutritional modulation of immune function. *Proceedings of the Nutrition Society* (2001), 60, 389-397.
- Grimble R. Use of n-3 fatty acid-containing lipid emulsions in the Intensive Care Unit environment: the scientist's view. *Clin Nutr.* 2002; 21(S2):15-21
- Han, J. et al. Dietary L-arginine supplementation alleviates immunosuppression induced by cyclophosphamide in weaned. *Amino acids*, Volume 37, Number 4 / October, 2009.
- He, Q. et al, Metabolomic analysis of the response of growing pigs to dietary L-arginine supplementation. *Amino Acids* (2009) 37:199–208
- James M. J. et al. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(S):343-8.
- Kelley D. S. Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids. *Nutrition.* 2001; 17:669-73.
- Jiang, Z.Y. et al. Effects of dietary glycyl-glutamine on growth performance, small intestinal integrity, and immune responses of weaning piglets challenged with lipopolysaccharide. *J Anim Sci.* 2009 Dec;87(12):4050-6. Epub 2009 Aug 28.
- Liu, Y. et al. 2008. Dietary arginine supplementation alleviates intestinal mucosal disruption induced by *Escherichia coli* lipopolysaccharide in weaned pigs. *Br J Nutr.* 2008 Sep;100(3):552-60. Epub 2008 Feb 14.
- Mahan DC. Effects of dietary vitamin E on sow reproductive performance over a five-parity period. *J Anim Sci.* 1994 Nov;72(11):2870-9.
- Mahan DC, Peters JC. Long-term effects of dietary organic and inorganic selenium sources and levels on reproducing sows and their progeny. *J Anim Sci.* 2004 May;82(5):1343-58.
- Maribo, H. 2001. Commercial products for weaners: NuPro 2000 as an alternative protein source for weaners. Report no. 256, The National Committee for Pig Production, Danish Bacon and Meat Council, Danske Slagterier, Denmark.
- McCowen, K.C., Bistrrian, B.R. Immunonutrition: problematic or problem solving? *Am J Clin Nutr* 2003 Apr; 77(4):764-70.

- Newsholme, P., 2001. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *J.Nutr.* 131:2515S-2522S
- Pereira et al. 2010a. Níveis de extrato de levedura em rações para leitões. In: *Anais 47 Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Zootecnia*. Salvador – Bahia.
- Pereira et al. 2010b. Performance and intestinal morphology effects when NuPro partially replaced plasma in piglets diet. 26th International Symposium Science and Technology in the Feed Industry. (poster).
- Powell et al. 2000. Evaluation of the immune system in the nutritionally at risk host. p21-34. *Nutrition and immunology: Principles and practice*. M. Eric Gershwin, German, J. B, Carl L. Keen. Humana Press, 2000. 505 p.
- Ribeiro, A. M. L. et al. 2008. Nutrientes que afetam a imunidade dos leitões. *Acta Scientiae Veterinariae*. 36(Supl 1): s119-s124.
- Roche, H. M. 2006. Nutrigenomics-new approaches for human nutrition research. *J. Sci. Food Agricul.* 86:1156-1163.
- Rossi, P. et al. Nucleotídeos na nutrição animal *R. Bras. Agrocência*, Pelotas, v.13, n.1, p.05-12, jan-mar, 2007.
- Roth, E. 2008. Nonnutritive Effects of Glutamine. *J. Nutr.* 138: 2025S–2031S, 2008.
- Rutz, F. et al. Os nucleotídeos são nutrientes essenciais ? Níveis de inclusão e efeitos sobre o desempenho animal. In : *RONDA LATINO AMERICANA DA ALLTECH*, 16., 2006, Maringá, **Anais...** Maringá: Alltech São Pedro, 2006. v.1. 52 p.
- Santos, A. S. S. Nutrição e sistema imunológico.
http://www.nutrociencia.com.br/upload_files/arquivos/Artigo%20-%20Nutri%C3%A7%C3%A3o_e_sistema_imunol%C3%B3gico.doc
- Sgarbieri, V. C. Propriedades fisiológicas-funcionais das proteínas do soro de leite. *Rev. Nutr.*, Campinas, 17(4):397-409, out./dez., 2004
- Spring, P 2001. Effect of NuPro2000 on commercial piglet performance in Switzerland. Report to Alltech. Zurich, Switzerland
- Suchner, U. et al. The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 2000 Nov; 59(4):553-63.
- Surai, P. F. (2002). *Natural antioxidants in aviana nutrition and reproduction*. Nottingham University Press.
- Surai, P. F. Minerals and anti-oxidants. P-147-178. *Re-defining mineral nutrition*. Nottingham University Press. 2005. 295p.
- Tan, B. et al. 2009 . Dietary L-arginine supplementation enhances the immune status in early-weaned piglets. *Amino Acids* (2009) 37:323–331
- Uauy, R. et al. 1994. Role of nucleotides in intestinal development and repair: implications for infant nutrition. p. 143S-1440S.
- Wang. J. et al. Gene expression is altered in piglet small intestine by weaning and dietary glutamine supplementation. *J Nutr.* 2008 Jun;138(6):1025-32.

- Wu, X. et al. Dietary supplementation with L-arginine or N- carbamylglutamate enhances intestinal growth and heat shock protein-70 expression in weanling pigs fed a corn- and soybean meal-based diet. *Amino Acids* (2010) 39:831–839
- Wuryastuti H. et al. Effects of vitamin E and selenium on immune responses of peripheral blood, colostrum, and milk leukocytes of sows. *J Anim Sci.* 1993 Sep;71(9):2464-72.
- Yi, G. F., Allee, G.L. Revisão de Literatura Glutamina (Gln) e Glutamato http://www.lisina.com.br/upload/Revisão_Glutamina_Glutamato_port.pdf.