



ARTIGO 302
ASPECTOS NUTRITIVOS RELACIONADOS A SAÚDE DE PEIXES
Nutritional aspects related to fish health

Cristielle Nunes Souto¹, Maryelle Durães de Oliveira¹, Jéssica Meireles Souza Cunha¹,
Delma Machado Cantisani Pádua², Silvio Luiz de Oliveira³

RESUMO: O entendimento do funcionamento na modulação do sistema imune frente a utilização de nutrientes e/ou elementos estruturais de microrganismos têm-se tornado crucial em estudos para prevenção e controle de doenças em peixes cultivados. A nutrição têm sido estudada com o objetivo de estabelecer as exigências mínimas de manutenção das condições fisiológicas a que são submetidos. Esta revisão propõem apresentar, de maneira geral, os efeitos positivos da utilização de elementos imunoestimulantes de maior uso e discutir, através do embasamento de resultados de trabalhos recentes que abordem o tema, dúvidas pertinentes a alguns problemas na área de sanidade aquícola.

Palavras-chave: aquicultura, higidez, imunoestimulantes, nutrientes

ABSTRACT: An understanding about the acting to modulation of the immune system with use of nutrients and/or elements that are based on the principle that activation have become crucial in studies for prevention and control of diseases in farmed fish. The nutrition have been studied in order to establish the minimum requirements for the maintenance of physiological conditions to which they are subjected. This present review proposes, in general, the positive effects of the use and mode of action of immunomodulatory elements greater use through the basement and discuss results of recent work to address the topic in order to clarify relevant questions and some problems in area of aquaculture health.

Keywords: aquaculture, immunostimulants, health, nutrients

¹Mestrando em Zootecnia, PPGZ/UFG, Goiânia - GO, cristielle_nunes@hotmail.com

²Professora titular, departamento de Zootecnia, PUC-GO

³Professor Doutor do Departamento de Ciências Biológicas, UFG/Jataí-GO



INTRODUÇÃO

A carne de pescado têm se tornado a maior fonte de proteína animal para o consumo humano, revelando a notória importância que o cultivo de peixes apresenta na cadeia produtiva. Objetivando atender a demanda por pescado, estratégias de manejo como a intensificação na produção têm sido desenvolvidas buscando uma máxima produção e maior viabilidade. Entretanto como consequência a essa intensificação dos sistemas de produção, a ocorrência de enfermidades que comprometem o fluxo natural da cadeia produtiva têm se tornado comum dentro dos sistemas aquícolas. Sabe-se que o uso de antibióticos devem ser limitados por se tratar de uma cadeia trófica, onde o meio aquático é detentor de vida simbiótica que contribui para o equilíbrio da fauna e flora aquática. Dessa forma, a utilização de compostos imunostimulantes nas dietas apresentam-se como uma alternativa eficiente de situações desafiadoras atuando como substâncias que potencializam a ação do sistema imune, aumentando a resistência frente a desafios por patógenos. Sendo assim, essa revisão tem como objetivo elucidar os efeitos e modos de ação dos imunostimulantes em sistema de produção aquícolas.

O SISTEMA IMUNE EM PEIXES

Os peixes possuem um sistema imune bastante similar aos vertebrados, porém evolutivamente menos desenvolvido e menos compreendido. Ele detém um complexo mecanismo de defesa, conhecido como sistema imune

inato/não específico e adaptativo/adquirido ou específico (de memória). Durante uma resposta imune, os dois sistemas apresentam uma estreita relação, fundamental no combate à patógenos. Os peixes vivem diretamente em contato com o meio ambiente que habitam, assim a exposição direta a bactérias, fungos, parasitas e outros agentes patogênicos podem ser responsáveis pelo comprometimento da higidez dos animais. Esse comprometimento é dependente do desempenho da resposta imune de ambos os sistemas de defesa (Magnadottir, 2006).

A resposta imune é um processo que envolve componentes celulares e humorais como células dendríticas, neutrófilos, macrófagos, linfócitos, citocinas, imunoglobulinas, sistema complemento, entre outros (Bassity & Clark, 2012). Entretanto, uma característica observada nos peixes está relacionada ao desenvolvimento do sistema imunológico, atuando principalmente na resposta inata contra o patógeno (Tabela 1). Diante disso, o macrófago é considerado a maior célula de defesa, responsável pela fagocitose e destruição de microorganismos invasores em animais pré-expostos. Os macrófagos são resultantes de um processo inflamatório, ocorrendo após a invasão tecidual por um agente infeccioso. Os mediadores resultantes dos complexos celulares e humorais promovem a vasodilatação e aumento da permeabilidade dos capilares sanguíneos, favorecendo a chegada dessas células de defesa.



TABELA 1- Principais componentes da resposta imune e seus efeitos

Tipo de sistema imune	Componentes celulares	Componentes humorais	Especificidade
Inato	Barreiras físicas (mucosa)	Sistema complemento	Padrões moleculares associados aos patógenos
	Macrófagos	Lisozima	
	Neutrófilos	Peptídeos antimicrobianos	
	Células dendríticas ^a	Pentraxinas	
Adaptativo		Antiproteases	Epítomos de antígenos específicos
	Linfócitos B	Igs naturais ^b	
	Linfócitos T	IgM	
		IgD	
		IgZ/T ^c	

^a O papel desempenhado durante a resposta imune ainda não foi completamente elucidado.

^b Igs (imunoglobulinas).

^c Ainda não encontrado em todas as espécies (Fonte: Pohlenz e Gatlin, 2014).

O sistema específico de defesa necessita da presença do antígeno para iniciar a cascata de eventos responsáveis pelo aumento de anticorpos específicos circulantes, além de desenvolver a resposta imune (Bernstein et al., 1998). Os antígenos invasores são capturados e reconhecidos pelas células apresentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas e linfócitos B). Essas células processam os microorganismos invasores a nível molecular, dando origem a uma resposta imediata de proliferação da resposta imune e, mediatamente, desencadeiam uma resposta de memória (Abbas & Lichman, 2004). Posteriormente, os linfócitos T do sistema imune específico reconhece o antígeno, especificamente na presença de componentes humorais específicos, conhecidos como moléculas de histocompatibilidade, receptores glicoproteicos codificados por genes em um complexo gênico denominado

complexo de histocompatibilidade maior (MHC). Depois desse processo, há a produção de citocinas pelas células T, ativando células como o linfócitos B, linfócitos citotóxicos, macrófagos e outras células que atuarão na destruição do patógeno invasor (Goldsby et al., 2002). Após a ligação dos anticorpos ao microorganismo invasor, a fagocitose é ativada, levando a neutralização e opsonização do agente, bem como ativação do complemento e citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (Ellis, 2001). Os anticorpos são capazes de se ligar a antígenos na mucosa e corrente sanguínea. Caso a invasão ocorra intracelularmente, os linfócitos T citotóxicos são responsáveis pela destruição nos invasores (Goldsby et al., 2002). Os receptores do sistema adquirido, responsáveis por detectar o agente invasor, se encontram na membrana de células imunocompetentes,



os linfócitos T e os linfócitos B (Abbas & Litchman, 2004).

A atuação de células dendríticas foram recentemente descritas em peixes por Bassity & Clark (2012). A caracterização funcional completa dessas células ainda precisam ser elucidadas com maior clareza. É importante ressaltar que devido a grande diversidade de peixes cultivados, diferenças substanciais entre alguns componentes importantes do sistema imunológico podem ser encontrados. Imunoglobulinas (Ig) D, IgM and IGT/Z e IgM são as principais imunoglobulinas já descritas em espécies cultivadas (Zhang et al., 2011), podendo variar os subtipos entre as espécies (Mashoof et al., 2014). Embora essas diferenças possam ter um impacto em intervenções específicas, tais como o desenvolvimento de vacinas, a resposta imunitária é em geral semelhante entre as espécies de peixes.

RESPOSTAS DO SISTEMA IMUNE MEDIADO POR CÉLULAS E POR COMPOSTOS HUMORAIS

Os peixes são carentes de tecidos mielóide; desta forma as células de defesa são produzidas principalmente por tecidos linfóides como timo, baço e tecidos associados a mucosa e o rim. Este último é responsável pela maior parte da produção das células de defesa. Durante o processo hematopoiético, ocorre produção e maturação das principais células que compõem o sistema de defesa: trombócitos, monócitos, neutrófilos, eosinófilos, células granulocíticas especiais (ou leucócito granular-PAS positivo) e, em menor número, os basófilos (Evans, 1997). A produção destas células é mediada pela ação das citocinas, que atuam nos receptores das células pluripotentes do

tecido linfóide, atuando sobre a sobrevivência, proliferação, diferenciação, maturação e função (Hanington et al., 2009).

Entre as células de defesa, os neutrófilos são células polimorfonucleares presentes no sangue, tecidos linfóides e cavidade peritoneal, que são capazes de fagocitar e produzir ânions peróxidos que atuam como bactericida extracelular (Secombes, 1996; Plyzycz et al., 1989). Além dos neutrófilos, os monócitos, macrófagos, granulócitos e células dendríticas também são células fagocíticas profissionais. Após a liberação das citocinas no local de entrada dos agentes, e mobilização dos fagócitos para o sítio de invasão, os neutrófilos e macrófagos fagocitam e destroem a molécula invasora através da ação das espécies reativas de oxigênio (EROs) produzidas durante a atividade respiratória celular. Durante o processo de fagocitose, há um aumento no consumo de oxigênio molecular, oriundo da redução do oxigênio em ânion superóxido, que, pela ação da enzima superóxido desmutase (SOD), resulta em um composto chamado de peróxido de hidrogênio. O peróxido de hidrogênio, pela ação da enzima mieloperoxidase liberada pelos leucócitos granulares se transforma em hipoclorito com consequente produção de cloramina. Esse radicais reativos são agentes oxidantes que atuam nas membranas dos microorganismos invasores, levando a sua destruição (Verlhac & Gabaudan, 1997; Verlhac et al., 1998).

O sistema imune mediado por células conta com um tipo de linfócito que não apresenta as formas dos linfócitos T e B do sistema imune adaptativo. Esse grupo celular é chamado de Natural Killer (NK). Esse grupo lisam



células estranhas ou infectadas por vírus, sem que essas apresentem antígenos de resposta imune específico, além de produzir citocinas imunoregulatórias (Farag et al., 2002; Raulet, 2004).

O sistema imune mediado por fatores humorais é composto por mecanismos que atuam contra a invasão de patógenos, através da produção de compostos antibacterianos, proteínas da fase aguda da inflamação, ação do complemento ativado pela via alternativa, citocinas, fagocitose e por último, a inflamação (Ellis, 2001). Pele, brânquias e intestino são os principais tecidos associados ao sistema imune dos peixes.

A pele é considerada a principal barreira, fornecendo proteção física e química, oriunda principalmente da produção de muco. Este último compreende glicoproteínas, proteoglicanos e proteínas, constituindo uma camada de interface entre o peixe e o ambiente (Dalmo et al., 1997). Diversos fatores antimicrobianos encontrados no muco inibem a colonização do tegumento por microorganismos nocivos (Alexander & Ingram, 1992; Ruangsri et al, 2010). A brânquia é considerada órgão multifuncional - além de órgão respiratório, também estão envolvidas na defesa imunológica através da mucosa associada tecidos linfóides, macrófagos, neutrófilos, linfócitos e mastócitos/granulócitos eosinófilos (Pratap & Wendelaar Bonga, 1993; Reite & Evensen, 2006). Agregações de células linfóides (células T), similares ao descrito na mucosa de mamíferos é encontrado no septo interbranquial, sugerindo o seu envolvimento na defesa contra patógenos invasores (Haugarvoll et al., 2008). O trato gastrointestinal (TGI) é um órgão com múltiplas funções tanto na nutrição quanto no sistema imune. A organização

do intestino associada ao sistema linfóide de teleósteos não é tão complexa quanto nos mamíferos (Rombout et al. 2011). A mucosa do intestino é rica em células de defesa, como linfócitos, eosinófilos, granulócitos e macrófagos, podendo resultar em respostas locais (Imprensa e Evensen, 1999). A superfície mucosa do trato gastrointestinal é uma interface natural, onde a microbiota intestinal possui uma reação cruzada peixe x hospedeiro (Montalto et al., 2009). Os microorganismos, comensais ou patogênicos, estão em contato direto com a mucosa do intestino e do tecido linfóide associado ao intestino (GALT), onde o último é responsável por iniciar a resposta imunológica à organismos estranhos.

RESPOSTA IMUNE E METABOLISMO

A resposta imune pode ser dividida em três etapas:

- 1) Detecção e reconhecimento do patógeno;
- 2) Fagocitose, morte do patógeno e apresentação de antígenos, e ;
- 3) Expansão imune e criação de memória imunológica.

A resposta aguda inicial contra uma infecção (etapas 1 e 2) é caracterizada por uma fase hipermetabólica (Wang et al., 2012), em que a competência do sistema imune inato (principalmente fagócitos) é completamente direcionada ao reconhecimento e combate do microorganismo invasor.

O quebra da homeostase e o estabelecimento de um mecanismo de defesa é um processo metabólico exigente para o hospedeiro. A infecção promove uma mudança completa nas prioridades metabólicas no sentido de



exigência de nutrientes associadas com o sistema imune. Em células imunes quiescentes, a utilização dos nutrientes ocorre a níveis basais, apenas para manutenção celular. No entanto, durante um desafio, a utilização dos nutrientes aumenta consideravelmente, especialmente aminoácidos (Kiron, 2012). Além do possível início de um estado anoréxico após uma infecção inicial, ocorrerá a mobilização de proteína e energia de reserva, não só para apoiar a fase aguda da resposta imune, mas também para mantê-la até a resolução do problema (Sealey & Gatlin, 2001). Assim, um resultado típico durante este período é o equilíbrio negativo, que pode variar dependendo da gravidade da infecção (Lochmiller & Deerenberg, 2000; Lönnström et al., 2001; Midtlyng & Lillehaug, 1998). Essa condição pode ser de grande importância na piscicultura, devido à sua história natural de exigir altos níveis dietéticos de proteína. Sob este cenário, a adequada disponibilidade de nutrientes específicos desempenha um papel fundamental na ativação e o desempenho do sistema imune contra um invasor patógeno.

IMUNONUTRIÇÃO

A hígidez dos peixes cultivados é dependente de um conjunto de fatores; uma dieta balanceada, associada a um manejo alimentar adequado são aliados ao funcionamento eficaz do sistema imune. O conhecimento da nutrição e funcionamento do sistema imune, juntamente com outros aspectos relacionados a fisiologia, anatomia, e metabolismo permitem o desenvolvimento de estratégias que objetivam mitigar as perdas causadas por patógenos nos sistemas de produção de peixes cultivados. Um entrave que limita

este campo é a carência de estudos com espécies nativas, considerando a grande variação que pode ocorrer quanto as exigências nutricionais e desempenho do sistema imune. A exigência em nutrientes variam entre as espécies ou até dentro de uma determinada espécie. A glutamina por exemplo, parece desempenhar uma função espécie específica se tratando de proliferação dos linfócitos, diferente do que ocorre em mamíferos (Ganassin et al., 1998; McBride & Keast, 1997; Pohlenz et al., 2012; Rosenberg-Wiser & Avtalion, 1982).

As fontes exógenas de nutrientes podem suprir a exigência mínima para um desempenho normal da função imune e proteção/restauração de tecidos danificados por algum patógeno invasor ou injúrias físicas oriundas de manejo. Entretanto, em certas situações, o fornecimento de nutrientes adicionais em níveis acima dos exigidos para a manutenção e crescimento do peixe, ou até mesmo adição de alguns compostos que não são essenciais, podem melhorar uma ou mais funções do sistema imune, aumentando, conseqüentemente, a sua eficácia e capacidade de proteção contra patógenos invasores (Kiron, 2012; Sealey & Gatlin, 2001). Neste sentido, algumas ferramentas nutricionais podem ser utilizadas com o objetivo de melhorar o funcionamento do sistema imune frente a desafios. Entre essas ferramentas podem ser citado a utilização de imunoestimulantes que são adicionados às dietas como os polissacarídeos, mananoligosacarídeos, nucleotídeos, quitina e quitosana, peptídeoglucanos, e ainda nutrientes que podem ser suplementados como vitamina A, E, C, glutamina, entre outros.

A suplementação de nutrientes está relacionada a imunomodulação atuando



como precursores na proliferação celular ou ainda influenciando a integridade da membrana celular, sendo ainda utilizados como fonte de energia. Quando há o comprometimento da higidez do animal, há também alta proliferação de linfócitos no sistema de defesa. Assim, o tecido linfóide pode apresentar maior demanda na síntese de compostos importantes, tais como aminoácidos e nucleotídeos, tornando-se dependente das fontes exógenas desses nutrientes (Navarro et al., 1996). Fornecer uma dieta com suplementação desses nutrientes pode melhorar a expressão do gene ativador recombinante (RAG) -1 (Low et al., 2003), fundamental para a maturação de linfócitos (Hansen & Kaattari, 1995), bem como a regulação da expressão de IgM em linfócitos B no baço (Low et al., 2003) ou rim (Reyes- Becerril et al., 2011), que são essenciais no desenvolvimento de anticorpos e da imunidade adaptativa.

PROTEÍNAS E AMINOÁCIDOS

A exigência mínima em proteína ou uma mistura equilibrada de aminoácidos é a principal preocupação na aquicultura, pois é necessário atender este requisito para um crescimento adequado, garantindo ainda a integridade da saúde dos peixes. A proteína é o item mais caro na dieta, tornando o conhecimento dos níveis ideais de utilização extremamente importante (Gatlin, 2002). É possível notar uma limitação nos estudos com proteína e aminoácidos no que diz respeito a sua aplicação à saúde dos peixes, considerando que imunoglobulinas e outros componentes do sistema imune são proteicos.

Em estudo com truta arco-íris (*Oncorhynchus mykiss*) alimentados com dietas contendo apenas 10% de proteína,

a atividade de lisozima e proteína C-reativa foi reduzida no soro quando comparado a peixes alimentados com dietas contendo 35 e 50% de proteína, mas a produção de anticorpos não foi influenciado pelo nível de proteína na dieta (Kiron et al., 1995). Em outro estudo, a mortalidade de peixes expostos a *Aeromonas salmonicida* foi elevada relacionada com dietas contendo 10 e 50% de proteína quando comparados aos alimentados com 35% de proteína. Alguns aminoácidos desempenham um papel crucial nos processos imunológicos. A glutamina é um intermediário metabólico que atua na cinética da reação (Crawford & Cohen, 1985; Newsholme & Newsholme, 1989). Do mesmo modo, a arginina é o único precursor do óxido nítrico na ativação de macrófagos (Buentello & Gatlin, 1999; Neumann et al, 1995;. Wu & Morris, 1998). Outro aspecto relacionado a suplementação de alguns compostos é a utilização de nutrientes que podem modificar a natureza física (fluidez) da membrana plasmática e/ou alterar a expressão de receptores envolvidos nestes processos celulares, aumentando a síntese e secreção de compostos antimicrobianos, modulando a via da proteína quinase C (Balfry & Higgs, 2001; Calder, 1998; Calder et al., 1990) e aumentando a síntese de moléculas que poderiam estar intimamente relacionadas com o processo de apresentação do antígeno, como fosfolipase A2 (PA2), a prostaglandina E2 (PE2) ou fator de diferenciação mielóide (MyD) 88 (Horsnell et al, 2013;. Paduraru et al, 2013;. Yen et al, 2011).

A arginina é um aminoácido envolvido na síntese do óxido nítrico através de sintase de óxido nítrico, que é indutível em peixes (Schoor & Plumb 1994;. Neumann et al 1995). O óxido



nítrico tem muitas funções fisiológicas, contribuindo para a citotoxicidade de macrófagos. A arginina tem mostrado ter muitos efeitos benéficos sobre as células T (Madden et al. 1988). Assim, o seu envolvimento na saúde dos peixes é certamente digna de mais investigação.

Lipídios

Os lipídios são componentes importantes de dietas para peixes considerando seu potencial energético. Um efeito negativo da saúde de peixes associado à lipídeos nas dietas pode ser atribuída a oxidação dessas moléculas. Muitas dietas para peixes contêm níveis relativamente elevados de ácidos graxos poli-insaturados, os quais são particularmente susceptíveis à oxidação. Vários produtos de oxidação lipídica podem reagir com proteínas, vitaminas e outros componentes nutricionais limitando seu valor nutricional. A vitamina E têm sua funcionalidade aumentada devido a oxidação de lipídeos, caracterizada pelas suas propriedades antioxidantes. Assim, o excesso de lipídeos nas dietas resultam em sinais evidentes de deficiência de vitamina E, tais como a fragilidade da membrana, ascite, e anemia, degeneração do fígado e esteatite (Klontz 1992).

O sistema imunológico também pode ser afetado negativamente pela oxidação dos lipídios. Em estudos com *Scophthalmus maximus* alimentados com uma dieta contendo óleo de peixe com níveis baixos de vitaminas C e E apresentaram menor resposta dos fagócitos e mortalidade elevada após a infecção por *Vibrio anguillarum* em relação a peixes alimentados com uma dieta controle, com níveis ótimos de lipídeos não oxidados. Apesar deste resultado, a produção de anticorpos não foi prejudicada (Obach & Laurencin

1992). É importante salientar que, mesmo que a atividade fagocítica seja potencializada pela suplementação de um nutriente, esses não estão relacionadas com a capacidade de destruição da partícula fagocitada e não necessariamente se correlacionam com a capacidade de lisar o célula patógeno invasor. Sendo assim, é crucial para avaliar ambos os parâmetros a fim de dispor uma melhor avaliação de um efeito imunomodulador (Pohlenz et al., 2012).

Vitaminas

A vitamina C ou ácido ascórbico é um dos poderosos agentes redutores disponíveis para as células, atuando como um cofator para a incorporação de oxigênio molecular em vários substratos (Englard & Seifter, 1986). Do ponto de vista imunológico, é interessante notar que as concentrações de vitamina C são aumentadas no rim cefálico, baço e leucócitos de peixes (Gabaudan & Verlhac, 2001). Por isso, é provável que as células do sistema imunológico dependa desta vitamina para potencializar a proteção contra a invasão patogênica. A melhor resposta burst oxidativo de leucócitos de truta arco-íris foi correlacionada com os níveis intracelulares de vitamina C decorrentes do aumento da inclusão nas dietas (Verlhac et al., 1995). Outro aspecto interessante de vitamina C é o seu papel na síntese de colágeno, atuando como cofator na formação de hidroxiprolina, que auxilia a manutenção da integridade da pele (Gabaudan & Verlhac, 2001). A privação de vitamina C pode levar a múltiplos efeitos incluindo leucopenia e hipertrofia branquial como demonstrado em *Clarias gariepinus* (Adham, et al. 2000). A suplementação de vitamina C está relacionada ao aumento na atividade fagocitária, burst oxidativo, a atividade



da lisozima e da atividade do complemento pela via alternativa (Anbarasu & Chandran, 2001).

Minerais

Em vertebrados superiores, minerais tais como o cálcio, fósforo e magnésio (ligada a mineralização do tecido), ferro (ligado à hemoglobina), selênio (ligada a glutathione peroxidase), cobre, zinco, manganês (ligado a enzimas antioxidantes) foram avaliados e relacionados às funções imunológicas. A revisão por Lall & Lewis-McCrea (2007) descreve o importante papel das vitaminas minerais em relação ao metabolismo esquelético e da patologia em peixes. O desequilíbrio de minerais está relacionado indiretamente ao comprometimento do sistema imune e a resistência a doenças de peixes (Lim et al., 2001). O zinco afeta diretamente a produção e função de leucócitos e, indiretamente, afeta o sistema imunológico, pois este é um importante cofator de enzimas (Rink, 2000). O selênio é um elemento conspícuo para peixes, sendo um constituinte da seleno-proteínas, detendo funções estruturais e enzimáticas semelhantes a glutathione peroxidase. Este mineral modula as funções imunitárias tais como a inflamação e desenvolvimento de virulência (Rayman, 2000). Melhora da resposta quimiotática de macrófagos e proteção contra *E. ictaluri* foi detectado em bagre do canal a partir de 0,4 mg de selênio/kg. O envolvimento de fósforo sobre os mecanismos imunológicos em peixes ainda não foi totalmente esclarecida, mas suspeita-se que esse mineral fornece a energia necessária para a produção de anticorpos e a atividade fagocitária. Hipofosfatemia pode levar à baixos valores de leucócitos e níveis de ATP afetando a capacidade de resistência

a doenças dos peixes (Sugiura et al., 2004).

Imunoestimulantes-Aditivos

Os aditivos imunoestimulantes são compostos que não fornecem nutrientes aos peixes, porém confere característica de imunomodulação desejáveis ao organismo. Estes compostos são fisiologicamente ativos ou modificadores da resposta biológica têm sido apropriadamente denominado pela Autoridade Europeia de Segurança dos Alimentos como aditivos zootécnicos que "favorecem o desempenho dos animais, fornecendo boa saúde "(Autoridade Europeia de Segurança Alimentar, 2008).

Estas substâncias podem incluir microorganismos (por exemplo, organismos probióticos), componentes de células microbianas (por exemplo, lipopolissacarídeo, muramildipeptídeo), polissacarídeo de origem fúngica (glucanos), fitoterápicos utilizados em medicamentos para uso humano e veterinário (por exemplo, alecrim, *Astragalus*) e compostos sintéticos (por exemplo, levamisol). Por outro lado, os micronutrientes também pode ser considerado como aditivos, caso sejam suplementados além da exigência do animal. Esses compostos têm o potencial de desencadear diretamente o mecanismo de defesa inato de peixe através da sua ação sobre os receptores celulares e/ou em genes ligados ao sistema imunológico (Bricknell & Dalmo, 2005). Estes autores sugerem que a definição de imunoestimulante não deve ser restrita a aspectos relacionados sistema à fagocitário mononuclear por si só, mas sim abranger os receptores de reconhecimento de padrões de diferentes leucócitos. Sua definição propõe que "um imunoestimulante é um composto natural que regula o sistema imune do hospedeiro



através do aumento da resistência contra as doenças que na maioria das vezes são causadas por agentes patogênicos ". O raciocínio é que os receptores no alvo células imunes reconheçam a substância imunoestimuladora como moléculas de alto risco, induzindo vias de defesa. Estas substâncias são geralmente incluídas como suplementos dietéticos durante situações estressantes, tais como classificação, transferência, vacinação ou durante as fases de desenvolvimento da vida dos peixes.

Considerações Finais

O objetivo da presente revisão foi subsidiar informações sobre como a nutrição e a saúde estão interligadas, no

contexto das respostas imunes dos peixes, e apresentar um resumo dos dados promissores que pode ser utilizados na fabricação de rações comerciais, objetivando garantir a saúde do plantel em situações específicas. A imunomodulação a caráter nutricional é uma ferramenta eficiente na saúde e crescimento de peixes cultivados, melhorando o rendimento da produção. No entanto, devido à grande diversidade de espécies de peixes cultivadas aliados a falta de compreensão completa sobre o sistema imune do peixe, a imunonutrição ainda não está totalmente desenvolvida, mas garante um futuro promissor aos estudos neste campo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A.K.; LICHMAN. **Basic Immunology**. Functions and disorders of the immune system. 3^aed., Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2004.

ADHAM, K.G.; HASHEM, H.O.; ABU, S.; KAMEL, A.H.. Vitamin C deficiency in the catfish *Clarias gariepinus*. **Aquacult. Nutr.** 6, 129–139, 2000.

ALEXANDER, J.B.; INGRAM, G.A.. Non cellular nonspecific defence mechanisms of fish. **Annu. Rev. Fish Dis.** 2, 249–279, 1992.

ANBARASU, K.; CHANDRAN, M.R.. Effect of ascorbic acid on the immune response of the catfish, *Mystus gulio* (Hamilton), to different bacterins of *Aeromonas hydrophila*. **Fish Shellfish Immunol.** 11, 347–355, 2001.

BASSITY, E.; CLARK, T.G.. Functional identification of dendritic cells in the teleost model, rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). **PLoS ONE** 7, e33196, 2012.

BERNSTEIN, R.M.; SCHLUTER, S.F.; MARCHALONIS, J.J. Immunity. in: D.V. Evans, editor. **The physiology of fishes**. CRC Marine Science Series. CRC Press INC., Boca Raton, FL, USA, pg 215-242, 1998

BRICKNELL, I.; DALMO, R.A.. The use of immunostimulants in fish larval aquaculture. **Fish Shellfish Immunol.** 19, 457–472, 2005.



BUENTELLO, J.A.; GATLIN, D.M.. Nitric oxide production in activated macrophages from channel catfish (*Ictalurus punctatus*): influence of dietary arginine and culture media. *Aquaculture* 179, 513–521, 1999.

CALDER, P.. n-3 Polyunsaturated fatty acids and mononuclear phagocyte function. In: Kremer, J. (Ed.), **Medicinal Fatty Acids in Inflammation**. Birkhäuser, Basel, pp. 1–27, 1998.

CALDER, P.C.; BOND, J.A.; HARVEY, D.J.; GORDON, S.; NEWSHOLME, E.A.. Uptake and incorporation of saturated and unsaturated fatty acids into macrophage lipids and their effect upon macrophage adhesion and phagocytosis. **Biochem. J.** 269, 807–814, 1990.

CRAWFORD, J.; COHEN, H.J.. The essential role of L-glutamine in lymphocyte differentiation in vitro. *J. Cell. Physiol.* 124, 275–282, 1985.

DALMO, R.; INGEBRIGTSEN, K.; BØGWALD, J.. Non-specific defence mechanisms in fish, with particular reference to the reticulo endothelial system (RES). *J.*, 1997.

ELLIS, A.E.. Innate host defense mechanisms of fish against viruses and bacteria. *Dev. Comp. Immunol.* 25, 827–839. **Fish Dis.** 20, 241–273, 2001.

ENGLARD, S.; SEIFTER, S.. The biochemical functions of ascorbic acid. **Annu. Rev. Nutr.** 6, 365–406, 1986.

EVANS, T. Developmental biology of hematopoieses. **Hematology/Oncology Clinics of North America** 11: pages 397-410.

FARAG, S.S.; KEHNIGER, T.A... Natural killer cell receptors: New biology and insights into graft-versus leukemia effect. **Blood** 100: pages 1935-1947, 2002.

GABAUDAN, J.; VERLHAC, V.. Critical review of the requirements of ascorbic acid in cold and cool water fishes (salmonids, percids, plecoglossids, and flatfishes). In: Dabrowski, K. (Ed.), **Ascorbic Acid in Aquatic Organisms**. CRC Press LLC, Boca Raton, Florida, pp. 33–48, 2001.

GANASSIN, R.C.; BARLOW, J.; BOLS, N.C.. Influence of glutamine on phytohemagglutinin stimulated mitogenesis of leucocytes from the rainbow trout head kidney. **Fish Shellfish Immunol.** 8, 561–564, 1998.

GATLIN III, D.M. Nutrition and Fish Health. In: (Ed.) **Fish Nutrition**, 3^{ed.}, Academic Press, pages 672-699, 2002.

GOLDSBY, R.A.; KINDT, T.J.; OSBORNE, B.A. Cells and organs of the immune system. In: **J. Kuby, editor. Immunology**, 5^{ed}, W>H> Freeman and Company Publisher, New York, NY, USA, pages 27-60, 2000.



HANINGTON, P.C.; TAMB, B.A.; KATZEENBACK, S.J.; HITCHEN, D.R.. Development of macrophages of cyprinid fish *Developmental and Comparative Immunology* 33: 411-429, 2009.

HANSEN, J.; KAATTARI, S.. The recombination activating gene 1 (RAG1) of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): cloning, expression, and phylogenetic analysis. *Immunogenetics* 42, 188–195, 1995.

HAUGARVOLL, E.; BJERKÅS, I.; NOWAK, B.F.; HORDVIK, I.; KOPPANG, E.O.. Identification and characterization of a novel intraepithelial lymphoid tissue in the gills of Atlantic salmon. *J. Anat.* 213, 202–209, 2008.

HORSNELL, W.G.C.; DARBY, M.G.; HOVING, J.C.; NIEUWENHUIZEN, N.; MCSORLEY, H.J.; NDLOVU, H.; BOBAT, S.; KIMBERG, M.; KIRSTEIN, F.; CUTLER, A.J.; DEWALS, B.; CUNNINGHAM, A.F.; BROMBACHER, F.. IL-4R α -Associated Antigen Processing by B Cells Promotes Immunity in *Nippostrongylus brasiliensis* infection. *PLoS Pathog.* 9, e1003662, 2013.

KIRON, V. Fish immune system and its nutritional modulation for preventive health care. *Anim. Feed Sci. Technol.* 173, 111–133, 2012.

KIRON, V.; FUKUDA, H.; TAKEUCHI, T.; WATANABE, T.. *Comp. Biochem. Physiol.* 111A, 361, 1995.

KLONTZ, G.W.. In “**Fish Medicine**” (M. K. Stoskopf, ed.), p. 343. W. B. Saunders, Philadelphia, 1992.

LALL, S.P.; LEWIS-MCCREA, L.M.. Role of nutrients in skeletal metabolism and pathology in fish – an overview. *Aquaculture* 267, 3–19, 2007.

LIM, C.; KLESIOUS, P.H.; SHOEMAKER, C.A.. Dietary iron and fish health. In: Lim, C., Webster, C.D. (Eds.), **Nutrition and Fish Health**. The Haworth Press, Inc, Binghamton, New York, pp. 189–199, 2001.

LOCHMILLER, R.L.; DEERENBERG, C.. Trade-offs in evolutionary immunology: just what is the cost of immunity? *Oikos* 88, 87–98, 2000.

LÖNNSTRÖM, L.G.; RAHKONEN, R.; LUNDÉN, T.; PASTERNAK, M.; KOSKELA, J.; GRÖNDAHL, A.. Protection, immune response and side-effects in European whitefish (*Coregonus lavaretus* L.) vaccinated against vibriosis and furunculosis. *Aquaculture* 200: 271-284, 2001.

LOW, C.; WADSWORTH, S.; BURRELLS, C.; SECOMBES, C.J.. Expression of immune genes in turbot (*Scophthalmus maximus*) fed a nucleotide-supplemented diet. *Aquaculture* 221: 23–40, 2003.



MADDEN, H. P.; BRESLIN, R. J.; WASSERKRUG, H. L.; EFRON, G.; AND BARBUL, A.. **J. Surg. Res.** **44**: 658, 1988.

MAGNADOTTIR, B.. Innate immunity of fish (overview). **Fish Shellfish Immunol.** **20**, 137–151, 2006.

MASHOOF, S.; POHLENZ, C.; CHEN, P.L.; DEISS, T.C.; GATLIN III, D.M.; BUENTELLO, A.; CRISCITIELLO, M.F. Expressed IgH μ and τ transcripts share diversity segment in ranched *Thunnus orientalis*. **Dev. Comp. Immunol.** **43**, 76–86, 2014.

McBRIDE, S.; KEAST, D.. Mitogenesis of snapper lymphocytes and their requirement for glutamine. **Dev. Comp. Immunol.** **21**, 91, 1997.

MIDTLYNG, P.J.; LILLEHAUG, A.. Growth of Atlantic salmon *Salmo* after intraperitoneal administration of vaccines containing adjuvants. **Dis. Aquat. Org.** **32**, 91-97, 1998.

MONTALTO, M.; D'ONOFRIO, F.; GALLO, A.; CAZZATO, A.; GASBARRINI, G.. Intestinal microbiota and its functions. **Dig. Liver Dis. Suppl.** **3**, 30–34, 2009.

NAVARRO, J.; RUIZ-BRAVO, A.; JIMÉNEZ-VALERA, M.; GIL, A.. Modulation of antibodyforming cell and mitogen-driven lymphoproliferative responses by dietary nucleotides in mice. **Immunol. Lett.** **53**, 141–145, 1996.

NEUMANN, N. F.; FAGAN, D.; BELOSEVIC, M.. **Dev. Comp. Immunol.** **19**, 473, 1995.

NEWSHOLME, P.; NEWSHOLME, E.A.. Rates of utilization of glucose, glutamine and oleate and formation of end-products by mouse peritoneal macrophages in culture. **Biochem. J.** **261**, 211–218, 1989.

OBACH, A.; LAURENCIN, F. B.. **Aquaculture** **107**, 221, 1992.

PADURARU, C.; BEZBRADICA, J.S.; KUNTE, A.; KELLY, R.; SHAYMAN, J.A.; VEERAPEN, N.; COX, L.R.; BESRA, G.S.; CRESSWELL, P.. Role for lysosomal phospholipase A2 in iNKT cellmediated CD1d recognition. **PNAS** **110**, 5097–5102, 2013.

PLYZYCZ, B.; FLORY, C.M.. Leucocytes of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) pronephros: Cells types producing superoxide anion. **Developmental and Comparative Immunology.** **3**: 217-224, 1989.

POHLENZ, C.; BUENTELLO, A.; MWANGI, W.; GATLIN III, D.M.. Arginine and glutamine supplementation to culture media improves the performance of various channel catfish immune cells. **Fish Shellfish Immunol.** **32**, 762–768, 2012.

PRATAP, H.B.; WENDELAAR BONGA, S.E.. Effect of ambient and dietary cadmium on pavement cells, chloride cells, and Na⁺/K⁺-ATPase activity in the gills of the freshwater



teleost *Oreochromis mossambicus* at normal and high calcium levels in the ambient water. **Aquat. Toxicol.** 26, 133–149, 1993.

RAULET, D.H. Interplay of natural killer cells and their receptors with the adaptative immune response. **Nature Immunology** 5, 996–1002, 2004.

RAYMAN, M.P.. The importance of selenium to human health. **Lancet** 356, 233–241, 2000.

REITE, O.B.; EVENSEN, Ø.. Inflammatory cells of teleostean fish: a review focusing on mast cells/eosinophilic granule cells and rodlet cells. **Fish Shellfish Immunol.** 20, 192–208, 2006.

REYES-BECERRIL, M.; ASCENCIO-VALLE, F.; TOVAR-RAMIREZ, D.; MESEGUER, J.; ESTEBAN, M.A.. Effects of polyamines on cellular innate immune response and the expression of immune-relevant genes in gilthead seabream leucocytes. **Fish Shellfish Immunol.** 30, 248–254, 2011.

RINK, L.. Zinc and the immune system. **Proc. Nutr. Soc.** 59, 541–552, 2000.

ROMBOUT, J.H.W.M.; ABELLI, L.; PICCHIETTI, S.; SCAPIGLIATI, G.; KIRON, V.. Teleost intestinal immunology. **Fish Shellfish Immunol** 31, 616–626, 2011.

ROSENBERG-WISER, S.; AVTALION, R.R.. The cells involved in the immune response of fish. III. Culture requirements of PHA-stimulated carp (*Cyprinus carpio*) lymphocytes. **Dev. Comp. Immunol.** 6, 693–702, 1982.

RUANGSRI, J.; FERNANDES, J.M.O.; BRINCHMANN, M.; KIRON, V.. Antimicrobial activity in the tissues of Atlantic cod (*Gadus morhua* L.). **Fish Shellfish Immunol.** 28, 879–886, 2010.

SCHOOR, W. P.; PLUMB, J. A.. **Dis. Aquat. Org.** 19, 153, 1994.

SEALEY, W.M.; GATLIN, D.M. Dietary vitamin C and vitamin E interact to influence growth and tissue composition of juvenile hybrid striped bass (*Morone chrysops* ♀ × *M. saxatilis* ♂) but have limited effects on immune responses. **J. Nutr.** 132, 748–755, 2002.

SEALEY, W.M.; GATLIN, D.M.. Overview of nutritional strategies affecting the health of marine fish. In: Lim, C., Webster, C.D. (Eds.), **Nutrition and Fish Health**. Food Products Press, Binghamton, N.Y., pp. 103–118, 2001.

SECOMBES, C.J.. The nonspecific immune system: cellular defenses. In: Iwama, G., Nakanishi, T. (Eds.), **The Fish Immune System**. Academic Press, New York, pp. 63–103, 1996.

SUGIURA, S.H.; HARDY, R.W.; ROBERTS, R.J.. The pathology of phosphorus deficiency in fish – a review. **J. Fish Dis.** 27, 255–265, 2004.



VERLHAC, V.; GABAUDAN, J.. The Effect of Vitamin C on Fish Health. F. Hoffmann-La Roche AG 4070, Basel, Switzerland, 1997.

VERLHAC, V.; OBACH, A.; GABAUDAN, J.; SCHÜEP, W.; HOLE, R..Immunomodulation by dietary vitamin C and glucan in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). **Fish Shellfish Immunol.** 8, 409–424, 1998.

WANG, X.; WANG, L.; ZHANG, H.; JI, Q.; SONG, L.; QIU, L.; ZHOU, Z.; WANG, M.; WANG, L. Immune response and energy metabolism of *Chlamys farreri* under *Vibrio anguillarum* challenge and high temperature exposure. **Fish Shellfish Immunol.** 33, 1016–1026, 2012.

WU, G.; MORRIS JR., S.M. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. **Biochem. J.** 336, 1–17, 1998.

YEN, J.-H.; KOCIEDA, V.P.; JING, H.; GANEA, D. Prostaglandin E2 induces matrix metalloproteinase 9 expression in dendritic cells through two independent signaling pathways leading to Activator Protein 1 (AP-1) activation. **J. Biol. Chem.** 286, 38913–38923, 2011.

ZHANG, Y.-A.; SALINAS, I.; ORIOL SUNYER, J.. Recent findings on the structure and function of teleost IgT. **Fish Shellfish Immunol.** 31, 627–634, 2011.