

O uso de imunomoduladores na alimentação de peixes: Uma revisão

The use of immunomodulators in fish feed: A review

El uso de inmunomoduladores en alimentos para peces: Una revisión

Recebido: 10/03/2023 | Revisado: 27/03/2023 | Aceitado: 29/03/2023 | Publicado: 04/04/2023

Rubia Mara Gomes Acunha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7023-8503>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: rubia.zootec18@gmail.com

Danilo de Souza Sanches

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6579-1929>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: danielorz9@gmail.com

Rômulo Guilherme dos Santos Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0899-9683>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: romullopsc@gmail.com

Fúlvia Cristina Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9503-1090>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: fulcris@yahoo.com.br

Michelly Pereira Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3145-8730>
Universidade Federal de São Carlos, Brasil
E-mail: michelly_psoares@hotmail.com

Marilda Ribeiro Soares Davalo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0338-8034>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: mribeiro.s@hotmail.com

Maria Eduarda Vasconcellos Mendes da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5846-0232>
Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: maendeszoo56@gmail.com

Kathianne Kelli Chaves de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6954-6656>
Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: kkoliveira@iagro.ms.gov.br

Cristiane Meldau de Campos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0336-5043>
Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: cmeldau@uems.br

Resumo

A utilização de imunostimulantes em peixes é um método preventivo para combater infecções que frequentemente acometem os animais no ambiente produtivo, sendo uma alternativa biológica com grande potencial para minimizar o uso excessivo de antibióticos. Na aquicultura, os imunomoduladores são divididos em dois grupos, os imunonutrientes (vitaminas, minerais e aminoácidos) e os imunostimulantes não nutricionais (óleos essenciais, extratos de plantas, fitoterápicos, prebióticos, probióticos e simbióticos), sendo estes últimos, muito estudados atualmente. Ambas alternativas objetivam maximizar o desempenho, reduzir o estresse, melhorar a saúde do trato gastrointestinal e, conseqüentemente, a imunidade e resistência às doenças dos peixes. Assim, com a presente revisão de literatura os objetivos são abordar os diferentes imunomoduladores utilizados na piscicultura, dando ênfase ao mecanismo de ação no organismo e níveis de inclusão, bem como ressaltar resultados de estudos realizados com diferentes espécies produzidas em sistema intensivo em larga escala.

Palavras-chave: Aquicultura; Imunidade; Nutrientes funcionais; Saúde intestinal.

Abstract

The use of immunostimulants in fish is a preventive method to combat infections that frequently affect animals in the productive environment, being a biological alternative with great potential to replace antibiotics. They can be divided into two groups, immunonutrients (vitamins, minerals and amino acids) and non-nutritional immunostimulants (essential oils, plant extracts, herbal medicines, prebiotics, probiotics and symbiotics), which are currently the most used. Both alternatives aim to maximize performance, reduce stress, improve the health of the gastrointestinal tract and

consequently immunity and resistance to disease in fish. Thus, this literature review aims to address the different immunomodulators used in fish farming, emphasizing the types of immunomodulators, mechanism of action in the body, levels of inclusion, as well as reporting studies carried out with different species produced in an intensive system of large scale.

Keywords: Aquaculture; Immunity; Functional nutrients; Gut health.

Resumen

El uso de inmunoestimulantes en peces es un método preventivo para combatir infecciones que frecuentemente afectan a los animales en el medio productivo, siendo una alternativa biológica con gran potencial para reemplazar a los antibióticos. Se pueden dividir en dos grupos, los inmunonutrientes (vitaminas, minerales y aminoácidos) y los inmunoestimulantes no nutricionales (aceites esenciales, extractos de plantas, fitoterápicos, prebióticos, probióticos y simbióticos), que actualmente son los más utilizados. Ambas alternativas tienen como objetivo maximizar el rendimiento, reducir el estrés, mejorar la salud del tracto gastrointestinal y, en consecuencia, la inmunidad y la resistencia a las enfermedades en los peces. Así, esta revisión bibliográfica pretende abordar los diferentes inmunomoduladores utilizados en la piscicultura, enfatizando los tipos de inmunomoduladores, mecanismo de acción en el organismo, niveles de inclusión, así como reportar estudios realizados con diferentes especies producidas en un sistema intensivo de grande escala.

Palabras clave: Acuicultura; Inmunidad; Nutrientes funcionales; Salud intestinal.

1. Introdução

A criação de peixes no Brasil tem ganhado importância na aquicultura profissional e de subsistência. Tal sucesso é atribuído as boas práticas de manejo, boa qualidade de água e dietas equilibradas de alto valor biológico, usadas nos sistemas produtivos. No entanto, quando esses fatores não são aplicados adequadamente, principalmente nos sistemas intensivos de produção, com altas taxas de estocagem, podem provocar problemas e prejuízos produtivos, principalmente relacionados à saúde dos peixes, causando grandes perdas e inviabilizando a produção (Simon et al., 2017).

O crescimento e intensificação da produção na aquicultura gerou um aumento do uso de antibióticos usados para tratamento de doenças e como promotores de crescimento. Entretanto, a resistência a antibióticos em patógenos bacterianos zoonóticos é uma ameaça crescente à saúde pública, preocupando tanto a comunidade científica quanto a população em geral (Brum et al., 2018). Desta forma, como uma alternativa preventiva de diminuir o uso de antibióticos surge a utilização de alimentos funcionais, que aumentam a eficiência alimentar, taxa de crescimento e estado de saúde dos peixes (Vanderzwalmen et al., 2019), aumentando a resistência a doenças.

Entre o uso de alimentos funcionais, a imunomodulação é uma técnica profilática nutricional, também denominada imunoestimulante. Na aquicultura, os imunomoduladores se dividem em dois grupos, os inmunonutrientes (vitaminas, minerais e aminoácidos) e os imunoestimulantes não nutricionais (óleos essenciais, extratos de plantas, fitoterápicos, prebióticos, probióticos e simbióticos), sendo estes últimos muito estudados atualmente. Ambas as alternativas objetivam melhorar o desempenho, reduzir o estresse, melhorar a saúde do trato gastrointestinal e, conseqüentemente, a imunidade (Akhter et al., 2015).

Os imunomoduladores podem ser divididos de acordo com sua composição química, derivados de bactérias, polissacarídeos, extratos de plantas ou animais e hormônios/citocinas. Os imunoestimulantes vêm sendo estudados há muito tempo e novas descobertas ainda surgem atualmente, elucidando novos elementos, novas dosagens e em diferentes espécies. Assim, a tendência é usufruir dessa técnica na dieta animal, com intuito de trazer benefícios imunológicos e melhorar a produtividade de peixes (Sutili et al., 2018). Portanto, a presente revisão aborda os diferentes imunomoduladores utilizados na piscicultura, dando ênfase sobre os mecanismos de ação no organismo, e apresenta estudos realizados em diferentes espécies produzidas em sistema intensivo de larga escala no Brasil.

2. Metodologia

O presente estudo se baseou na revisão de literatura de caráter narrativo que permite realizar uma explanação ampla sobre o conteúdo e caracterização de artigos científicos, sem definir um protocolo rígido na execução de acordo com a metodologia proposta por Pereira et al. (2018). Foram utilizados artigos científicos publicados entre os anos 2015 e 2023, selecionados a partir dos objetivos propostos do estudo. Os artigos foram obtidos a partir de buscas nas plataformas do Google Acadêmico, a base da Science direct e Scielo, usando as seguintes palavras chaves: Aditivos, piscicultura intensiva, imunonutrientes, nutrientes funcionais, imunidade e desempenho.

3. Sistema Imunológico e Nutrição Funcional

A imunidade é um conjunto de mecanismos de defesa composto por diversos componentes celulares e humorais, cujo objetivo é preservar a homeostase e permitir proteção aos animais contra agentes patogênicos prejudiciais. Os peixes possuem o sistema imune semelhante aos animais vertebrados, pois utilizam a resposta imune inata e adquirida, mas diferem por conter resposta imune e memória imunológica relativamente mais curta (Awad & Awaad, 2017).

A primeira linha de defesa dos peixes é composta pela liberação de muco juntamente com tecidos epiteliais (escamas, pele e trato gastrointestinal), que são barreiras físicas secretadas pelos peixes. Além destas, as barreiras fisiológicas, como pH ácido do estômago, flora bacteriana intestinal e componentes humorais do muco também possuem função igualitária como barreira de proteção (Sutili et al., 2018). Caso haja a transposição de patógenos por esses obstáculos, o organismo responde com uma inflamação que gera vaso dilatação, facilitando a mobilidade das células tóxicas não específicas (NCCs), granulócitos e macrófagos para o foco da infecção, sendo estes, os componentes da segunda linha de defesa (Levinson, 2016).

A partir do momento que o animal entra em contato com um antígeno ao qual já havia sido exposto anteriormente, gera um aumento de reações de anticorpos circulantes específicos para o patógeno (ou resposta com células citotóxicas T em caso de viroses), neste caso, o organismo utiliza a última linha de defesa, denominada resposta imune adquirida (Sopinka et al., 2017).

Os principais componentes humorais responsáveis pela defesa imunológica dos peixes são, inibidores de crescimento de bactéria, fatores de aglutinação, interferon (proteína produzida pelos leucócitos que interferem na replicação de patógenos para defesa de outros organismos), transferrina (transportadora de ferro), antiproteases, lisozima, proteína C reativa, peptídeos bacterianos, as proteínas do sistema complemento na via clássica ou alternativa e as lectinas (Urbinati et al., 2015).

O sistema imunológico dos peixes pode ser afetado quando os animais são submetidos a intensificação da produção, ou seja, quando são confinados em incubadoras, tanque escavado, tanques-rede ou qualquer outro sistema de produção aquícola. O estresse causado pela alta densidade de estocagem, manejos excessivos e/ou inadequados, amplas variações de temperatura e demais parâmetros de qualidade da água, bem como a utilização indiscriminada de antibióticos e quimioterápicos, são fatores que contribuem para o desafio imunológico (Herrera et al., 2019; Vanderzwalmen et al., 2019).

Os diferentes desafios na intensificação da piscicultura estão atrelados ao aparecimento de doenças que acometem os peixes, contribuem em grande parte com os maiores prejuízos econômicos na produção animal. Na aquicultura para o tratamento das doenças é utilizado os antibióticos, incluídos diretamente na água de cultivo, exigindo altas dosagens e respectivamente altos custos, além de prejudicar a flora bacteriana do ambiente, ou incluído na ração, podendo causar resistência aos medicamentos e deixar resíduos no peixe (Sutili et al., 2018).

Ao visar o melhor desempenho produtivo dos peixes na aquicultura, é imprescindível considerar a saúde do animal, a fim de assegurar o adequado funcionamento fisiológico. No entanto, deve-se evitar estratégias inflamatórias de alimentação, uma vez que podem prejudicar o equilíbrio dos organismos na produção, resultando em baixa eficiência (Dawood et al., 2020). Em contrapartida, a utilização de suplementos que favoreçam o bom funcionamento intestinal e aprimorem a capacidade de aproveitamento dos alimentos pode contribuir para a melhoria das conversões alimentares e redução dos custos de produção,

além de promover saúde (Awad & Awaad, 2017; Ahmadifar et al., 2021; Liu et al., 2021). A alimentação constitui a principal fonte de nutrientes essenciais para os peixes em sistemas de criação intensiva e reflete no ganho de peso, desenvolvimento imunológico, inibição de patógenos e várias atividades metabólicas dos hospedeiros. A exigência dos nutrientes essenciais varia em função de diversos fatores, entre eles a demanda metabólica do peixe (resposta de estresse, resistência a doenças, entre outras). Assim, o uso de alimentos funcionais, que atuam na manutenção do equilíbrio orgânico dos animais frente a condições adversas inerentes à produção intensiva, desponta como uma alternativa promissora de substituição dos antibióticos na aquicultura, por exemplo, vitaminas, extratos de plantas, óleos essenciais, prebiótico, probiótico, simbiótico e aminoácidos funcionais (Vanderzwalmen et al., 2019). Os diferentes aditivos incorporados na dieta alimentar de peixes, podem melhorar a digestão, absorção e assimilação dos nutrientes, resultando na produção de substâncias que inibem o crescimento de patógenos oportunistas (Azevedo et al., 2016). Desta forma, é de grande relevância os estudos que investigam o modo de ação, os níveis de inclusão, o tempo de administração e a incorporação dos aditivos dietários.

4. Imunomodulação

A imunomodulação é uma técnica de estratégia profilática focada na nutrição e vem sendo denominada também como imunoestimulantes. De acordo com Dawood et al., (2020) imunoestimulantes são substâncias químicas, sintéticas ou biológicas, capazes de aumentar a resistência do animal a doenças infecciosas, atuando no sistema imune inespecífico. A utilização destes, é uma alternativa efetiva para aumentar a imunocompetência e melhorar a resistência a diferentes patógenos.

Existem duas classes de imunomoduladores, os classificados como aditivos não nutricionais, que são nutrientes que além de atender à exigência nutricional para crescimento, auxiliam no sistema imunológico dos peixes, e os classificados como imunonutrientes, definidos como a modulação das funções imunológicas, utilizando nutrientes específicos ou outros componentes da dieta, que podem estar além dos níveis exigidos para o crescimento normal (Castro, 2022).

4.1 Aditivos não nutricionais como imunomoduladores

4.1.1 Aditivos Naturais

Os óleos essenciais (OE) são compostos naturais, voláteis e complexos caracterizados por um forte odor, sendo sintetizados por plantas aromáticas durante o metabolismo secundário. As moléculas que compõem os OE incluem dois grupos de origem biosintética distinta. O grupo principal é composto por terpenos e terpenóides e o outro por constituintes aromáticos e alifáticos, todos caracterizados por baixo peso molecular (Souza et al., 2019).

Estes produtos apresentam grande potencial de utilização na aquicultura devido a uma série de efeitos biológicos benéficos já descritos em várias espécies de animais aquáticos, tais como a promoção do crescimento (Souza et al., 2015) e estimulação do apetite (Santiago et al., 2022), imunomodulação (Cornélio, 2022), propriedades antibacterianas (Majolo et al., 2019; Monteiro et al., 2020), antiparasitárias (Santos et al., 2018), anestésicas (Boijink et al., 2016) e antiestresse (Abe et al., 2016).

As moléculas encontradas nos OE de plantas podem inibir ou ativar os componentes do sistema imunitário dos peixes, facilitando essencialmente a função de células fagocíticas, aumentando a sua atividade bactericida, estimulando células NK (“natural killer”), atividade do sistema complemento, atividade da lisozima e respostas de anticorpos que conferem maior proteção contra doenças infecciosas (Dawood et al., 2022).

De acordo com Yanisse et al. (2020) os OE atuam diretamente sobre as respostas celulares e humorais (induz e modula a resposta de células do sistema imune e altera a resposta de anticorpos), sobre a migração celular quando este influencia a expressão de quimiocinas e moléculas de adesão, altera a migração de leucócitos para os tecidos, inibe a produção de citocinas

proinflamatórias e afeta a produção de citocinas por macrófagos/células apresentadoras de antígeno, o que promove efeito imunomodulador, diminuindo a virulência bacteriana, promovendo melhora na resposta do peixe no combate à doença.

A quantidade de eritrócitos e trombócitos circulantes reflete o estado de saúde dos peixes e podem ser utilizados a fim de avaliar o sistema imune em diferentes condições. Os leucócitos em particular estão relacionados aos principais mecanismos de defesa dos peixes, participando da fagocitose de agentes oportunistas, bem como da sinalização ao organismo para ativação de outros mecanismos de defesa (Esteban et al., 2015).

Diversas pesquisas comprovaram que os OE oriundos de plantas medicinais podem promover função imunoestimulante (Yannis et al., 2020; Cornélio, 2022; Santiago et al., 2022). As espécies de plantas como alfavaca-cravo, unha-de-gato, quebra-pedra e o alho, foram considerados eficazes para uso em manejo de transporte, redução de estresse e imunoestimulação na piscicultura, quando administrados via oral em conjunto com a ração (Dawood et al., 2022). Além do grupo de OE, os extratos vegetais incluídos como microingredientes em rações para peixes promovem efeitos benéficos, como a atividade antioxidante que modifica a microbiota intestinal, melhora na absorção de nutrientes e digestibilidade, modificações morfohistológicas do trato gastrointestinal e aumento na resposta imune (Sutili et al., 2018).

Os efeitos da suplementação dietética (0,5, 1,0 e 1,5 %) de óleo essencial de gengibre (*Zingiber officinale*) sobre a hematologia e imunologia em bagres neotropicais *Pseudoplatystoma reticulatum* induzidos ao estresse e desafiados com *Aeromonas hydrophila*, foram investigados por Almeida et al. (2021), concluindo que a suplementação de óleo essencial nos níveis estudados, não influenciou a taxa de sobrevivência de peixes infectados por *Aeromonas hydrophila* e não afetou negativamente os hepatócitos dos peixes, entretanto a suplementação de 0,5% promoveu efeito imunomodulador positivo.

Em tilápias do Nilo desafiadas com *Streptococcus agalactiae*, Brum et al. (2018) concluíram que, o óleo essencial de manjeriço e gengibre quando usados em doses moderadas promovem efeito protetor dos tecidos hepático, cardíaco e branquial, aliviando os danos provocados pela infecção por *Streptococcus agalactiae*, além de melhorar a saúde intestinal e a capacidade de absorção dos nutrientes.

4.1.2 Probióticos

Os probióticos são microrganismos vivos que quando adicionados à dieta podem contribuir para o crescimento e a resposta imune dos organismos aquáticos (Markowiak & Śliżewska, 2018). Dentre as características desejadas para que os probióticos sejam considerados eficazes e seguros como aditivos na saúde animal e humana incluem: não ser tóxico e patogênico, ser habitante natural da microbiota intestinal da espécie alvo, ser capaz de sobreviver e colonizar o trato gastrointestinal, produzir substâncias antimicrobianas; ser antagonista às bactérias patogênicas, modular a resposta imunológica, ter características organolépticas, viabilidade sob condições normais de armazenamento, ser tecnologicamente adequado para o processamento industrial (Melo, 2016).

Os mecanismos de ação dos probióticos descritos por Wang et al. (2019) são: (1) produção de compostos com atividades antimicrobianas, competição por nutrientes e a competição por sítios de adesão eliminando assim, o número de células bacterianas viáveis, levando à supressão; (2) alteração do metabolismo microbiano, pelo aumento ou diminuição da atividade enzimática e (3) estímulo da imunidade do hospedeiro, por meio do aumento dos níveis de anticorpos e da atividade dos macrófagos e competição por sítios de adesão e nutrientes.

Os probióticos competem com outros microrganismos por sítios de adesão na superfície do epitélio intestinal e por nutrientes, deste modo, inibindo a fixação e sobrevivência dos patógenos. A aderência dos probióticos às células epiteliais do intestino estimula a produção de defensinas (pequenas proteínas catiônicas, ricas em cisteína) e muco, que são substâncias que exercem função protetora contra patógenos na superfície da mucosa intestinal (Araujo et al., 2018). Diversos estudos sugerem o efeito imunomodulatório dos probióticos por meio da interação com células dendríticas, ativação de macrófagos, estimulação de

células T, aumento da produção de imunoglobulinas, anticorpos e citocinas, ocasionando o estímulo da imunidade do hospedeiro (Yousuf et al., 2022).

Entre os probióticos utilizados na aquicultura destacam-se os pertencentes ao gênero *Bacillus* (*B. subtilis*, *B. licheniformes* e *B. circulans*), *Bifidobacterium* (*B. bifidum*, *B. breve*, *B. lactis*, *B. longum* e *B. thermophilum*), bactérias ácido lácticas (*Lactobacillus* e *Carnobacterium*), levedura (*Saccharomyces*) e em menor escala, as bactérias *Enterococcus faecium* e *Streptococcus thermophilus* (Kuebutornye et al., 2019).

Pesquisas avaliaram a bactéria *B. subtilis* como suplemento na dieta de bagres do gênero *Pseudoplatystoma* spp. apontaram efeitos probióticos. O probiótico do gênero *Bacillus* é recomendado na dose de 0,08 g/kg por apresentar melhora na saúde intestinal de tilápia do Nilo na fase pós-larvas (Castro, 2022). Da mesma forma, Ferreira et al. (2015) evidenciaram melhora na saúde intestinal de larvas de cachara suplementadas com *B. subtilis*, respaldando o efeito positivo do probiótico sobre os parâmetros intestinais.

O uso da bactéria probiótica *B. subtilis* provou ser potencialmente eficaz no desenvolvimento sustentável do cultivo de *P. reticulatum* durante a fase de treinamento alimentar (Rodrigues et al., 2020). Nunes et al. (2020) avaliando a influência da suplementação dietética com *B. subtilis* de juvenis de *Pseudoplatystoma* spp. após o desafio com *Aeromonas hydrophila*, observaram melhora na morfologia intestinal, e atividade fagocítica em todos os grupos suplementados. Além disso, no 20º dia, melhorias em imunidades não específicas, tais como um aumento do número de monócitos, eosinófilos, leucócitos e linfócitos, evidenciando fortemente a eficácia do aditivo sobre a modulação da microbiota e suas interações positivas com a saúde dos peixes.

4.1.3 Prebióticos

A utilização de ingredientes como um substrato seletivo para os microrganismos benéficos deu origem ao conceito de prebiótico. São definidos como ingredientes não digestíveis da dieta que afetam positivamente o hospedeiro, estimulando de forma seletiva o crescimento e a atividade de bactérias benéficas para o trato gastrointestinal, melhorando a saúde do hospedeiro (Yilmaz et al., 2022). Para uma substância ser classificada prebiótica, ela não pode ser hidrolisada ou absorvida na parte superior do trato gastrointestinal, e deve ser um substrato seletivo para bactérias comensais benéficas do cólon, afetando o crescimento ou o metabolismo, alterando a microflora intestinal favorável e induzir efeitos benéficos intestinais ao hospedeiro (Araujo et al., 2018).

Os prebióticos também podem atuar indiretamente sobre o sistema imune e enzimático, pois estimulam o crescimento das populações de bactérias benéficas, que têm a capacidade de produzir substâncias com propriedades imunoestimulatórias e interagir com o sistema imune em vários níveis, incluindo produção de citocinas, proliferação de células mononucleares, fagocitose macrófaga, eliminação e indução de síntese de grandes quantidades de imunoglobulinas (Thongprajukaew & Suanyuk, 2019).

As principais fontes de prebióticos utilizadas na alimentação animal são alguns açúcares absorvíveis ou não, fibras, peptídeos, proteínas, álcoois de açúcares e os oligossacarídeos. Entre os prebióticos mais estudados como aditivos estão os frutoligosacarídeos (FOS), glucoligosacarídeos (GOS) e mananoligosacarídeos (MOS). Os efeitos resultantes do uso dos prebióticos em dietas para animais monogástricos são evidenciados pelo crescimento de populações microbianas benéficas, melhora nas condições luminiais, alterações nas características anatômicas do trato gastrointestinal, aumento da eficiência do sistema imune e, em alguns casos, pela melhora no desempenho animal (Markowiak & Śliżewska, 2018).

Os prebióticos parecem afetar os peixes principalmente em situações de estresse, ajudando na recuperação e aumentando a sobrevivência (Dawood et al., 2020; Campos et al., 2020). A inclusão do prebiótico comercial GrobioticTMAE (1 e 2%) em

dietas para juvenis de *Morone chrysops* x *Morone saxatilis* melhorou a conversão alimentar e a taxa de sobrevivência dos animais (Azevedo et al., 2016).

Segundo Zambrano (2021) a suplementação dietética com 0,2% de MOS e 0,1% de MOS + 0,1% de β -glucanas modulam positivamente a resposta imune não específica e a morfologia intestinal, ao passo que, a inclusão de 0,2% de β -glucanas na dieta melhoram a estrutura intestinal da tilápia do Nilo mantida a baixa temperatura da água por 90 dias. No entanto, Campos et al. (2021) evidenciaram que a suplementação com inulina durante 15 dias minimizou a resposta ao estresse, aumentou as respostas imunitárias inatas no pacu, demonstrando que a inclusão desse aditivo na alimentação pode ajudar a melhorar a saúde dos peixes de criação.

Mesmo quando não ocorrem alterações hematológicas significativas, como observado no estudo com juvenis de tilápia do Nilo (Zambrano, 2021), a utilização de prebióticos pode promover a diminuição nas populações de bactérias patogênicas. A suplementação alimentar com MOS (0,06% e 0,08%) por 60 dias, apresentou efeitos positivos nos parâmetros hematológicos (hematócrito, volume corpuscular médio, eritrócitos, leucócitos, linfócitos e monócitos) e imunológicos (lisozima e burst oxidativo) quando comparado com a dieta controle, indicando um efeito benéfico na saúde dos peixes, no entanto, após um desafio bacteriano com lipopolissacarídeos não houve diferença entre as dietas testadas sobre os parâmetros antes descritos (Ha et al., 2017).

Os β -glucanos são macromoléculas formadas por blocos de glicose unidos através de ligações β (1-3) e β (1-6), sendo normalmente encontrados nas células de levedura e fungos e funcionam como um potente imunestimulante em mamíferos e em peixes. O mecanismo de ação do β -glucano se dá por meio de receptores específicos na superfície dos macrófagos. Nos peixes, o β -glucano pode favorecer a estimulação dos mecanismos de defesa não-específicos, estimulando a atividade fagocitária dos macrófagos e aumentando assim sua capacidade para eliminar os patógenos (Machuca et al., 2022).

Foi comprovado por diferentes autores o efeito benéfico do β -glucano no desempenho produtivo dos peixes, principalmente quanto ao aumento da taxa de crescimento de diferentes espécies. Ainda existe uma divergência nos resultados, explicada pelas diferentes respostas obtidas na absorção do β -glucano solúvel ou particulado no intestino. O β -glucano na forma solúvel é prontamente absorvido pelo intestino, enquanto o particulado não há evidências que seja absorvido no intestino dos peixes ou digerido por enzimas digestivas que degradam o β -glucano (Pilarski et al., 2017).

Soares et al. (2018) observaram que a suplementação de 0,1% melhorou o ganho de peso, a conversão alimentar e a relação de eficiência proteica em comparação com uma dieta controle em juvenis de pacu (*Piaractus mesopotamicus*). As dietas glucano-MOS® de 0,2 e 0,4% foram suficientes para aumentar a explosão respiratória de leucócitos e a atividade do lisozima, o número de trombócitos, neutrófilos e monócitos no sangue após estresse e desafio bacteriano, e minimizou a resposta como diminuição do cortisol e da glicose em níveis quando comparado com o controle.

No híbrido *Morone chrysops* x *M. saxatilis* a suplementação de β -glucano durante seis semanas não promoveu efeito significativo sobre o desempenho produtivo da espécie, ocasionando redução do ganho de peso e conversão alimentar, além de não produzir melhorias na resistência às doenças e na atividade da lisozima (Mello, 2016). As larvas de tilápia do Nilo incubadas com β -glucano apresentaram melhor desempenho, sendo maiores e mais pesadas que às do tratamento controle. Os resultados de Jesus (2019) indicam que um dos β -glucanos obtidos de leveduras residuais da produção de álcool avaliado foi eficaz como imunestimulante, apresentando efeito positivo na ativação da atividade respiratória dos leucócitos.

De acordo com os resultados observados na literatura, observa-se que as diferentes respostas obtidas podem ser atribuídas as funções dos métodos de administração, nível de inclusão de β -glucano na dieta, tempo de administração, temperatura ambiental e da espécie em estudo. No entanto, o uso dos prebióticos na alimentação de peixes é uma ferramenta fantástica que promove melhorias na saúde intestinal, imunidade e crescimento dos peixes, devido a maior proliferação de bactérias benéficas no intestino o que reduz por competição a população de bactérias patogênicas. Adicionalmente o uso de

prebióticos pode ainda estimular o sistema imune inato através da interação com células de defesa, potencializando a resposta contra doenças, através da ativação de sistemas especializados de combate a patógenos, demonstrando a importância da inclusão desse aditivo na alimentação de peixes.

4.1.4 Simbióticos

Os simbióticos referem-se a inclusão combinada de probiótico e prebiótico em uma mesma dieta, baseada no princípio de oferecer uma vantagem competitiva (uma fonte de energia fermentável), melhorando a sobrevivência e a colonização de microrganismos probióticos no trato gastrointestinal promovendo a saúde do hospedeiro (Markowiak & Ślizewska, 2018).

De acordo com Butt et al. (2021), o mecanismo de ação dos simbióticos se baseia no fortalecimento de respostas imunes, proteção contra disbiose da microflora intestinal, competição por nutrientes e sítios de ligação, atividades enzimáticas e crescimento de agentes antibacterianos. O uso de simbióticos MOS (Mananoligossacarídeos) e DBA® (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus acidophilus* e *Enterococcus faecium*), promoveu a modulação da imunidade inata de tilápia do Nilo e proteção relativa de 40% contra *Aeromonas hydrophila* (Cavalcante et al., 2020).

Os simbióticos contribuem positivamente na atividade imunomoduladora, por exemplo, as bifidobactérias, que estimulam a fermentação de oligossacarídeos e impedem o desenvolvimento de várias bactérias patogênicas e putrefativas (Rohani et al., 2022), acelera a síntese e atividade de enzimas digestivas, a exemplo da lisozima, provocando a estimulação da eficácia do sistema digestivo, função respiratória, superóxido dismutase e atividade de síntese de muco em diversas espécies de peixes (Akhter et al., 2015; Rohani et al., 2022).

Oliveira et al. (2022) concluíram que o simbiótico inibiu o aumento do cortisol dos peixes desafiados com *Aeromonas hydrophila*, mas não reduziu os efeitos do estresse frente a infecção bacteriana. Em tilápias cultivadas em diferentes tipos de salinidade (0, 10, 15 e 20 ppt) e suplementadas com simbiótico (*Bacillus subtilis* + farinha de banana), Rahmi et al., (2023) evidenciaram excelentes resultados, como menor taxa de mortalidade (3,33%), maior ganho de peso (1,28g) e melhor eficiência alimentar (97,53%). Desta forma, é evidente que o uso das combinações entre prebióticos e probióticos na alimentação de peixes é eficiente, pois melhora o desempenho, imunidade e saúde intestinal dos animais. É importante frisar que as combinações simbióticas devem ser escolhidas minuciosamente, pois dependendo das associações usadas entre os tipos de prebióticos e probióticos, podem ser observados efeitos acumulativos diferentes sobre as respostas dos animais.

4.2 Efeitos de Vitaminas como imunostimulantes

4.2.1 Vitamina A

O termo vitamina A é empregado para designar todos os derivados da beta-ionona que possuam atividade biológica de retinol, exceto os carotenóides. Possui quatro formas ativas, tais como o retinol, retinal (retinaldeído), ácido retinóico e o éster de retinila. O ácido retinóico é a maior forma biológica ativa da vitamina A. Estas substâncias são sintetizadas pelas plantas numa forma mais complexa, os carotenóides, os quais são clivados a all-trans-retinal e logo após transformados em retinol pela maioria dos animais, que posteriormente armazenam essa substância no fígado na forma de palmitato de retinol (Dawood et al., 2020).

O ácido retinóico é muito importante no sistema imune dos animais, pois ele é responsável por manter os níveis adequados de células natural killer (NK) circulantes, que possuem atividade antiviral e antitumor. Também contribui para o aumento da capacidade fagocitária de macrófagos, sendo importante no processo de diferenciação dos leucócitos. Há evidências de que esta vitamina module a resposta de células fagocitárias, estimulando a fagocitose, a ativação da citotoxicidade mediada por células e aumentando a expressão de receptores de interleucina-2 em suas células precursoras (Yerlikaya et al., 2022).

De acordo com Lewandowski et al. (2015), alevinos de tilápia do Nilo alimentados com dietas contendo 0 UI e 4000 UI de vitamina A kg^{-1} apresentam melhor ganho de peso e peso final do que tilápias que não receberam suplementação com a vitamina A, no entanto, os autores salientam que não se faz necessária a suplementação visando melhorar o desempenho dos mesmos, já que não foram observados efeitos sobre a conversão alimentar, taxa de sobrevivência e rendimento de carcaça. Em contrapartida, a suplementação de vitamina A na dieta de kinguios exerceu influência sobre o ganho de peso, crescimento, conversão alimentar e consumo de ração destes peixes (Fries et al., 2014).

Com a suplementação adequada da vitamina A, ocorre melhor funcionamento do fígado, no baço, no rim e sistema imunológico. Quando os peixes são submetidos ao estresse, a presença do ácido retinóico na dieta não compromete o sistema imunológico (Gonçalves Júnior et al., 2015).

4.2.2 Vitamina C

O ácido ascórbico ou vitamina C atua como agente redutor para as células e serve de cofator para incorporação de oxigênio molecular em diferentes substratos. Sua importância para o sistema imunológico é indiretamente comprovada pelo fato que leucócitos e órgãos como o rim cefálico e baço possuem alta concentração de vitamina C (Ibrahim et al., 2020).

A vitamina C evita a formação de compostos insolúveis e auxilia na absorção do ferro, reduzindo-o no estômago ao estado ferroso, forma esta absorvível, prevenindo assim a anemia. Participa ainda, na liberação do ferro da transferrina e ferritina, da forma oxidada para a forma reduzida, que é subsequentemente, incorporada à hemoglobina ou a outros compostos essenciais, favorecendo o seu transporte no organismo. Esta vitamina atua também no processo de cicatrização e regeneração de feridas e matriz óssea e na síntese de corticosteroides (Liang et al., 2017).

Essa vitamina possui capacidade de influenciar positivamente o sistema imune e mitigar os efeitos do estresse quando administrada em doses maiores do que aquelas recomendadas para evitar sinais de deficiência (Chakravarty et al., 2023). A ação antioxidante da vitamina C já foi comprovada em diversas situações, como no estresse causado por altas temperaturas em *M. amblycephala* e pelo aumento dos níveis de salinidade em *O. niloticus* (Caxico Vieira et al., 2018). Dietas suplementadas com vitamina C podem evitar os efeitos negativos do estresse para organismos aquáticos, reduzindo efeitos nocivos da toxicidade de contaminantes da água e aumentando mecanismos de defesa imunológica. Em *Oreochromis niloticus* as dietas suplementadas com vitamina C aliviaram todos os sinais toxicológicos induzidos pela água poluída, através do mecanismo de defesa antioxidante e do sistema de imunidade nos tecidos contra toxicidade imidacloprido (Mahamoud et al., 2020).

Rodrigues et al. (2018), avaliando o efeito dos níveis classificados de ácido ascórbico dietético (AA) (12,47; 20,27; 115,44; 475,50; 737,72 e 850,70 mg kg^{-1}) sobre crescimento, hematologia, morfometria intestinal e atividade de fagócitos do peixe híbrido *Pseudoplatystoma* \times *Pseudoplatystoma corruscans* verificaram que não houve nenhum efeito de AA dietético em leucócito e trombócito e na atividade dos fagócitos e índice de fagócitos, e que a inclusão de AA na alimentação pode aumentar a integridade da mucosa intestinal e estimular eritropoiese em surubim.

A suplementação dietética com vitamina C em *Piaractus mesopotamicus* inoculados com bactérias potencializou a resposta inflamatória, corroborando achados anteriores em inflamação crônica na mesma espécie e melhorou a resposta imune e o crescimento em peixes (Bozzo et al., 2023). Os mesmos autores observaram que esses peixes suplementados com vitamina C e inoculados com a bactéria apresentaram maior número total de células na bexiga natatória em relação ao grupo não suplementado, demonstrando que a vitamina é um potente antioxidante que inibe a ação dos radicais livres e aumenta a resistência a doenças. Sua deficiência potencializa os efeitos nocivos do estresse em peixes estocados em alta densidade populacional. Podemos observar que a adição da ração com ácido ascórbico pode ser uma estratégia efetiva adotada no cultivo de peixes (Magalhães et al., 2023).

4.2.3 Vitamina D

As funções básicas da vitamina D estão relacionadas a homeostase do cálcio e fósforo, ao metabolismo ósseo (manutenção da integridade da coluna vertebral) e a regulação de mais de 60 genes situados em diferentes tecidos do organismo. Essa vitamina também está envolvida no crescimento e na diferenciação celular, na modulação do sistema imune (receptores de vitamina D são expressos na maioria das células do sistema imune, incluindo células T e antígenos, assim como células dendríticas e macrófagos) e na participação de dois aspectos importantes da função neuromuscular (força e equilíbrio) (Freitas & Fiaschi, 2022).

A deficiência de vitamina D pode levar a redução da secreção de insulina, podendo induzir à intolerância à glicose (Dutra et al., 2020). Quanto ao desenvolvimento dos peixes, sabe-se que a vitamina D contribui para o aumento do crescimento e do ganho de peso. A exigência desta vitamina é específica, e sofre alterações, de acordo com a idade, taxa de crescimento, interação com nutrientes e exposição a agentes estressores, principalmente oscilação térmica, poluentes e outros. A adição de lipídios na dieta facilita a absorção da vitamina D (Mai et al., 2022).

4.2.4 Vitamina E

A vitamina E compreende dois compostos, sendo os tocoferóis e os tocotrienóis, dentre esses surgem as variedades (alfa, beta, gama e delta) em que a forma alfa possui maior atividade biológica por apresentar melhor absorção, sendo esta, a mais utilizada. Essa vitamina é encontrada na forma natural em óleos vegetais, ovos, fígado, legumes e plantas verdes e na forma sintética como acetato de D- α -tocoferol (Farooqi & Qureshi, 2018).

Além de que, é uma vitamina lipossolúvel necessária para a ótima integridade e função do sistema reprodutivo, muscular, circulatório e imunológico. É muito usada na alimentação animal por ser um potente antioxidante e modulador do sistema imune principalmente em dosagens maiores que a estipulada pela National Research Council (NRC, 2012). Esta atua diretamente sobre as células ou de maneira indireta através de mecanismos metabólicos e endócrinos influenciando o sistema imune (Rodrigues et al., 2020).

A principal característica dessa vitamina como um dos agentes nutricionais imunoestimulantes, é ter a capacidade de aumentar as linhas de defesas dos animais contra diversos agentes resultando na resistência as infecções por bactérias e vírus (Farooqi & Qureshi, 2018). Entretanto para ocorrer essa estimulação do sistema imunológico são utilizadas doses maiores de suplementação.

Ao estudar o efeito imunomodulador da vitamina E em dourado (*Salminus brasiliensis*), Yamamoto (2015) observou que o desempenho foi afetado pelos tratamentos, porém não de maneira dependente, impedindo o estabelecimento de uma dose-resposta ótima para a espécie. A exigência de vitamina E para o dourado foi determinada em 58,90 mg kg⁻¹ de ração, pela peroxidação induzida in vitro da fração mitocondrial hepática. O sistema imunológico do dourado também não foi alterado pelos tratamentos, porém foi possível identificar melhora na concentração de globulinas séricas após a infecção bacteriana, sendo a melhor resposta obtida com o nível de 153,7 mg kg⁻¹ de tocoferol na dieta, comprovando a eficácia da vitamina E como um imunonutriente.

Existe uma quantidade limitada de trabalhos de exigência e suplementação vitamínica para Characiformes neotropicais, o que torna necessário um melhor entendimento do papel do tocoferol na dieta de peixes antes que se possa aquilatar a sua contribuição efetiva na cadeia produtiva da piscicultura. Em *Piaractus mesopotamicus* dietas contendo níveis de vitamina E, os peixes apresentaram maior acúmulo de células totais no exsudato com predominância de linfócitos e trombócitos. Esses resultados sugerem que a suplementação com vitaminas E melhorou as respostas imunológicas (Bozzo et al., 2023).

5. Considerações Finais

O uso de imunostimulantes na aquicultura é importante porque eles têm o potencial de melhorar o sistema imunológico dos peixes e aumentar a resistência a doenças, sem recorrer ao uso de antibióticos, que pode ter efeitos prejudiciais ao meio ambiente e à saúde humana. A aquicultura é uma atividade econômica em rápida expansão e a demanda por produtos aquáticos está aumentando. O uso de imunostimulantes na alimentação dos peixes pode ajudar a prevenir e tratar doenças, melhorando a eficiência da produção e a qualidade dos produtos aquáticos. No entanto, é necessário investigar a duração efetiva da administração de imunomoduladores, uma vez que a maioria dos estudos relatados na literatura durou menos de 45 dias.

As respostas subsequentes a esse período são escassas e representam uma lacuna a ser preenchida por estudos futuros. Além disso, a dosagem adequada de imunostimulantes é crucial, uma vez que altas dosagens podem inibir as respostas imunes. Portanto, é fundamental realizar mais pesquisas sobre a duração da suplementação de imunostimulantes em diferentes espécies de peixes e sistemas produtivos, com o objetivo de compreender melhor seus efeitos a longo prazo e em diferentes estratégias de uso.

Referências

- Abe, H. A., Dias, J. A. R., Reis, R. G. A., Couto, M. V. S., Meneses, J. O., & Fujimoto, R. Y. (2016). Extrato aquoso de canela como promotor de crescimento para larvas do peixe ornamental amazônico *Pyrrhulina brevis*. *Boletim de Indústria Animal*. 73(4), 267-271.
- Akhter, N., Wu, B., Memon, A. M., & Mohsin, M. (2015). Probiotics and prebiotics associated with aquaculture: a review. *Fish & shellfish immunology*, 45(2), 733-741.
- Almeida, R. G. S., Martins, M. A., Oliveira, F. C., Santo, F. E., Calves, G. S., Pilarsk, F., Chagas, E. C., Fernandes, C. E., Martins, M. L., & Campos, C. M. (2021). Dietary supplementation of ginger (*Zingiber officinale*) essential oil exhibits positive immunomodulatory effects on the Neotropical catfish *Pseudoplatystoma reticulatum* without negative effects on fish liver histomorphometry. *Latin American Journal of Aquatic Research*. 49(4), 595-607.
- Araujo, E. R., Barbas, L. A., Ishikawa, C. M., & Dias, D. C. (2018). Prebiotic, probiotic, and synbiotic in the diet of Nile tilapia post-larvae during the sex reversal phase. *Aquaculture International*. 26(1), 1-1.
- Awad, E., & Awaad, A. (2017). Role of medicinal plants on growth performance and immune status in fish. *Fish Shellfish Immunology*. 67, 40-54.
- Azevedo, R. V., Fosse Filho, J. C., Pereira, S. L., Cardoso, L. D., Vidal Júnior, M. V., & Andrade, D. R. (2016). Suplementação com prebiótico, probiótico e simbiótico para juvenis de tambaqui a duas densidades de estocagem. *Pesquisa agropecuária brasileira*, Brasília. 51(1), 9-16.
- Boijink, L., Queiroz, C. A., Chagas, E. C., Chaves, F. C. M., & Inoue, L. A. K. A. (2016). Anesthetic and anthelmintic effects of clove basil (*Ocimum gratissimum*) essential oil for tambaqui (*Colossoma macropomum*). *Aquaculture*. 457, 24-28.
- Bozzo, F. R., Claudiano, G. S., Aguinaga, J. Y., Marcusso, P. F., Engrácia Filho, J. R., & Moraes, J. R. E. (2023). Effects of supplementation with vitamins C and E on the acute inflammatory response in *Piaractus mesopotamicus*. *Ciência Animal Brasileira*. 24(20), 73661.
- Brum, A., Pereira, S. A., Cardoso, L., Chagas, E. C., Chaves, F. C. M., Mouriño, J. L. P., & Martins, M. L. (2018). Blood biochemical parameters and melanomacrophage centers in Nile tilapia fed essential oils of clove basil and ginger. *Fish & Shellfish Immunology*. 74, 444-449.
- Brum, A., Cardoso, L., Chagas, E. C., Chaves, F. C. M., Mouriño, J. L. P., & Martins, M. L. (2018). Histological changes in Nile tilapia fed essential oils of clove basil and ginger after challenge with *Streptococcus agalactiae*. *Aquaculture*. 490, 98-107.
- Butt, U. D., Lin, N., Akhter, N., Siddiqui, T., Li, S., & Wu, B. (2021). Overview of the latest developments in the role of probiotics, prebiotics and synbiotics in shrimp aquaculture. *Fish & Shellfish Immunology*. 114, 263-281.
- Campos, C. M., Martins, M. A., Martins, M. L., Silva, L. A., Rodrigues, R. A., Pilarsk, F., & Urbinati, E. C. (2020). β -glucan improved growth performance of the catfish *Pseudoplatystoma reticulatum* without affecting haematological biomarkers after bacterial challenge with *Aeromonas hydrophila*: A preliminary study. *Aquaculture Research*. 52, 1311-1315.
- Campos, C. M., Zanuzzo, F. S., Gimbo, R. Y., Favero, G. C., Soares, M. P., Pilarsk, F., & Urbinati, E. C. (2021). Dietary inulin modulated the cortisol response and increased the protection against pathogens in juvenile pacu (*Piaractus mesopotamicus*). *Aquaculture Research*. 53, 860-869.
- Castro, P. L. (2022). Nutrição para pós larvas de peixes tropicais de água doce. *Polinutri*, peixes. 13.
- Cavalcante, R. B., Telli, G. S., Tachibana, L., de Carla Dias, D., Oshiro, E., Natori, M. M., & Ranzani-Paiva, M. J. (2020). Probiotics, prebiotics and synbiotics for Nile tilapia: Growth performance and protection against *Aeromonas hydrophila* infection. *Aquaculture Reports*. 17, 100343.
- Caxico Vieira, C. A. S., Vieira, J. S., Bastos, M. S. V., Zancanela, L. T., Barbosa, E., Gasparino, A. P., & Del Vesco, A. N. (2018). Expression of genes related to antioxidant activity in Nile tilapia kept under salinity stress and fed diets containing different levels of vitamin C. *Toxicol. Environ. Health Part A*. 81(13), 20-30.

- Chakravarty, S., Prakash, S., & Kumar, S. (2023). Papel dos Suplementos Dietéticos na Melhoria do Estresse de Peixes Teleósteos. In Sinha, A., Kumar, S., & Kumari, K. (Eds.) *Perspectivas das Mudanças Climáticas e Nutrição de Peixes* (287-310). Capítulo 19. Singapura: Springer Nature Singapore.
- Cornélio, J. P. de S. (2022). A fitoterapia como alternativa para prevenção e controle de patógenos em peixes. *Europub Journal of Health Research*. 3(4), 382–388.
- Dawood, M. A. O., El-Shamaa, I. S., Abdel-Razik, N. I., Elkomy, A. H., & Mahmoud, S. (2020). The effect of mannanoligosaccharide on the growth performance, histopathology, and the expression of immune and antioxidative related genes in Nile tilapia reared under chlorpyrifos ambient toxicity. *Fish and Shellfish Immunology*. 103, 421-429.
- Dawood, M. A., El Basuini, M. F., Yilmaz, S., Abdel-Latif, H. M., Alagawany, M., Kari, Z. A., & Van Doan, H. (2022). Exploring the roles of dietary herbal essential oils in aquaculture: A review. *Animals*. 12(7), 823.
- Dutra, J. M., Brito, I. S., Maia, G. P. A. G., Faria, A. B., Chagas, P. P., & Plácido, G. R. (2020). Deficiência de vitamina D e biodisponibilidade: uma revisão bibliográfica. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*. 9(7), 23973555.
- Esteban, M. Á., Cuesta, A., Chaves-Pozo, E., & Meseguer, J. (2015). Phagocytosis in teleosts. Implications of the new cells involved. *Biology*. 4(4), 907-922.
- Farooqi, F. S., & Qureshi, W. U. H. (2018). Immunostimulants for aquaculture health management. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 7(6), 1441-1447.
- Ferreira, A. H. C., Brito, J. M., Lopes, J. B., Santana Júnior, H. A., Batista, J. M. M., Silva, B. R., Souza, E. M., & Amorim, I. L. S. (2015). Probiótico na alimentação de pós-larvas de tilápias do Nilo submetidas a desafio sanitário. *Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal*. 16(2), 430-439.
- Freitas, C. S., & Fiaschi, E. C. L. (2022). Etiologia e consequências da deficiência de vitamina D. *Revista UNI*, 1(1), 8-19.
- Fries, E. M., Bittarello, A. C., Silva, D. M., Signor, A., Boscolo, W. R., & Feiden, A. (2014). Vitamin A supplementation in diets for Goldfish (*Carassius auratus*). *Semina: Ciências Agrárias*, Londrina. 35(4), 2229-2240.
- Gonçalves Júnior, L. P., Souza, J. G. S., & Mendonça, P. P. (2015). Vitamins requirement in fishes. *Revista Eletrônica Nutritime*. 12(01), 3925-3935.
- Ha, N., Gonçalves, A. F. N., Sousa, L. C., Biller-Takahashi, J. B., Takahashi, L. (2017). Dietary carbohydrates and protein of yeast modulate the early stages of innate immune response in tilapia (*Oreochromis niloticus*) primarily after LPS inoculation. *Aquaculture International*. 25(2), 755-776.
- Herrera, M., Mancera, J. M., & Costas, B. (2019). The use of dietary additives in fish stress mitigation: comparative endocrine and physiological responses. *Frontiers in endocrinology*. 10(447), 1-22.
- Ibrahim, R. E., Ahmed, S. A., Amer, S. A., Al-Gabri, N. A., Ahmed, A. I., Abdel-Warith, A. A., & Younis, M. I. (2020). Metwally Influence of vitamin C feed supplementation on the growth, antioxidant activity, immune status, tissue histomorphology, and disease resistance in Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Aquaculture Reports*. 18, 100545.
- Jesus, R. B. (2019). β -Glucan in fish farming: effects on egg incubation, innate immune system and intestinal microbiota. *Tese (Doutorado)* - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) – Jaboticabal. 80, 29.
- National Research Council NRC. (2012). Requisitos nutricionais de peixes e camarões. *Aquaculture International*. 20, 601-602.
- Kuebutomye, F. K., Abarike, E. D., & Lu, Y. (2019). A review on the application of *Bacillus* as probiotics in aquaculture. *Fish & shellfish immunology*. 87, 820-828.
- Levinson, W. (2016). *Microbiologia Médica e Imunologia*. (13ª ed.) Artmed: New York. 800 p.
- Lewandowski, V., Fries, E. M., Pessini, J. E., Signor, A., Feiden, A., & Boscolo, W. R. (2015). Vitamina A em dietas para juvenis de tilápias do Nilo. *Agrarian*. 8(28), 196-203.
- Liang, X.-P., Yi, L., Yin-Mei, H., Hong, Q., & Qi-Cun, Z. (2017). Effect of dietary vitamin C on the growth performance, antioxidant ability and innate immunity of juvenile yellow catfish (*Pelteobagrus fulvidraco* Richardson). *Aquaculture Research*. 48(1), 149-160.
- Machuca, C., Méndez-Martínez, Y., Reyes-Becerril, M., & Angulo, C. (2022). Yeast β -Glucans as Fish Immunomodulators: A Review *Animals*. 12(16), 2154.
- Magalhães, A., Marreira, P. A. M., Gimenez, Y. A. L., Gregório, H. B., & Salomão, R. A. S. (2023). Efeitos da suplementação de ácido ascórbico durante a realimentação na musculatura da tilápias do Nilo submetida a um período de jejum. *Brazilian Journal of Development*. 9(1), 2032-2044.
- Mahmoud, M. M., El-Lamie, M. M. M., Kilany, O. E., & Dessouki, A. A. (2020). Spirulina (*Arthrospira platensis*) supplementation improves growth performance, feed utilization, immune response, and relieves oxidative stress in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) challenged with *Pseudomonas fluorescens*. *Fish and Shellfish Immunology*. 72, 291-300.
- Mai, K., Waagbo, X. Q., Zhou, Q. H., & Feng, L. (2022). *Vitamins*. In: Hardy, R. W. Kaushik, S. J. Fish nutrition. *Academic Press*, 4 ed, 469-532.
- Majolo, C., Monteiro, P. C., Nascimento, A. V. P., Chaves, F. C. M., Gama, P. E., Bizzo, H. R., & Chagas, E. C. (2019). Essential Oils from Five Brazilian Piper Species as Antimicrobials Against Strains of *Aeromonas hydrophila*. *TEOP*. 22(3), 746-761.
- Markowiak, P., & Śliżewska, K. (2018). The role of probiotics, prebiotics and synbiotics in animal nutrition. *Gut pathogens*, 10(1), 1-20.
- Mello, M., M. (2016). Uso do β -glucano e avaliação de indicadores de estresse e do sistema imune inato de pacu após manejo de transporte. *Dissertação (Mestrado)* - Universidade Estadual Paulista. São Paulo, SP. 99 p.

- Monteiro, P. C., Majolo, C., Chaves, F. C. M., Bizzo, H. R., O'Sullivan, F. L. A., & Chagas, E. C. (2020). Antimicrobial activity of essential oils from *Lippia soidoides*, *Ocimum gratissimum* and *Zingiber officinale* against *Aeromonas* spp. *Journal of Essential Oil Research*. 33(2), 1-10.
- Nunes, A. L., Owatari, M. S., Rodrigues, R. A., Fantini, L. E., Kasai, R. Y. D., Martins, M. L., & Campos, C. M. (2020). Effects of *Bacillus subtilis* C-3102-supplemented diet on growth, non-specific immunity, intestinal morphometry and resistance of hybrid juvenile *Pseudoplatystoma* spp. challenged with *Aeromonas hydrophila*. *Aquaculture International*. 28, 2345-2361.
- Oliveira, F. C., Kasai, R. Y. D., Fernandes, C. E., Souza da Silva, W., & Campos, C. M. (2022). Probiotic, prebiotic and synbiotics supplementation on growth performance and intestinal histomorphometry *Pseudoplatystoma reticulatum* larvae. *Journal of Applied Aquaculture*. 34(2), 279-293.
- Oliveira, F. C., Soares, M. P., Oliveira, B. P. N., Pilarski, F., & Campos, C. M. (2022). Dietary administration of *Bacillus subtilis*, inulin and its synbiotic combination improves growth and mitigates stress in experimentally infected *Pseudoplatystoma reticulatum*. *Aquaculture Research*. 35(12), 4356-4265.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. Universidade Federal de Santa Maria. 1 ed. Santa Maria, RS. 119 p.
- Pilarski, F., Oliveira, C. A. F., de Souza, F. P. B. D., & Zanuzzo, F. S. (2017). Different β -glucans improve the growth performance and bacterial resistance in Nile tilapia. *Fish & shellfish immunology*. 70, 25-29.
- Rahmi, R., Akmal, A., Nisaa, K., Sudrajat, I., Relatami, A. N. R., Tampangallo, B. R. & Ikbal, M. (2023). Desempenho zootécnico e índice físico corporal de tilápias recebendo alimentação simbiótica em diferentes salinidades. Em *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 1137(1), 012029.
- Rodrigues, C. P. F., Fonseca, L. F. R., Morais, P. B., & Neumann, K. R. S. (2020). O papel da vitamina D no sistema imunológico e suas implicações na imunidade inata e adquirida. *Concilium*, 21(1), 249-269.
- Rodrigues, F. S., Chagas, S. R., Rocha, M. C. V., Nascente, E. de P., Paulo Silva, F. G., & Pascoal, L. M. (2020). Sistema imunológico inato e o uso do alho como imunostimulante: revisão da literatura. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*. 9(4), 152943014.
- Rodrigues, R. A., Nunes, C. S., Fantini, L. E., Kasai, R. Y. D., Oliveira, C. A. L., Hisano, H., & Campos, C. M. (2018). Dietary ascorbic acid influences the intestinal morphology and hematology of hybrid sorubim catfish (*Pseudoplatystoma reticulatum* \times *P. corruscans*). *Aquaculture International*. 26, 1-11.
- Rodrigues, R. A., Owatari, M. S., Veiga, P. T. N., Povh, J. A., Kasai, R. Y. D., Pilarski, F., Fernandes, C. E. S., & Campos, C. M. (2020). *Bacillus subtilis* improves non-specific immunity and survival of *Pseudoplatystoma reticulatum* challenged with *Aeromonas hydrophila* during the feeding training phase. *Aquaculture research*. 52(5), 2348-2353.
- Rohani, M. F., Islam, S. M., Hossain, M. K., Ferdous, Z., Siddik, M. A., Nuruzzaman, M., & Shahjahan, M. (2022). Probiotics, prebiotics and synbiotics improved the functionality of aquafeed: Upgrading growth, reproduction, immunity and disease resistance in fish. *Fish & Shellfish Immunology*. 120, 569.
- Santiago, A. M., García, J. A. M., García, L. G. N., Magallón, F. C. A., Silva, G. V., Díaz-Larreá, J., & Cabrera, R. (2022). Efecto del aceite esencial de orégano mexicano *Lippia graveolens* en el crecimiento y supervivencia de crías de la tilapia *Oreochromis niloticus*. *Brazilian Applied Science Review*. 6(6), 1558-1573.
- Santos, W. B., Majolo, C., Santos, D. S., Rosa, M. C.; Castro, P. M., P. C.; Rocha, M. J. S., Oliveira, M. I. B., Chaves, F. C. M., & Chagas, E. C. (2018). Eficácia in vitro de óleos essenciais de espécies de *Piperaceae* no controle do acantocéfalo *Neoechinorhynchus buttnerae*. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*. 12(4), 460-469.
- Simon, Y. (2017). A behavioural sensor for fish stress. *Aquacultural Engineering*. 77, 107-111.
- Soares, M. P., Oliveira, F. C., Cardoso, I. L., Urbinati, E. C., Campos, C. M., & Hisano, H. (2018). Glucan-MOS® improved growth and innate immunity in pacu stressed and experimentally infected with *Aeromonas hydrophila*. *Fish and Shellfish Immunology*. 73, 133-140.
- Sopinka, N. M., Donaldson, M. R., O'connor, C. M., Suski, C. D., & Cooke, S. J. (2017). Stress indicators in fish. *Fish Physiology*. 35, 405-462.
- Souza, C. F., Salbego, J., Gressler, L. T., Golombieski, J. I., Ferst, J. G., Cunha, M. A., Heinzmann, B. M., Caron, B. O., Glanzner, W. G., Gonçalves, G. P. B., & Baldisserotto, B. (2015). *Rhambdia quelen* (Quoy & Gaimard, 1824), submitted to a stressful condition: effect of dietary addition of the essential oil of *Lippia alba* on metabolism, osmoregulation and endocrinology. *Neotropical Ichthyology*. 13(4), 707-714.
- Souza, C. F., Baldissera, M. D., Baldisserotto, B., Heinzmann, B. M., Martos-Sittha, J. A., & Mancera, J. M. (2019). Essential Oils as Stress-Reducing Agents for Fish Aquaculture: A Review. *Frontiers in Physiology*. 20(10), 785.
- Sutilli, F. J., Gatlin III, D. M., Heinzmann, B. M., & Baldisserotto, B. (2018). Óleos essenciais de plantas como aditivos na dieta de peixes: benefícios para a saúde dos peixes e estabilidade na alimentação. *Reviews in Aquaculture*. 10(3), 716-726.
- Thongprajukaew, K., & Suanyuk, N. (2019). Efeitos da suplementação dietética de oligossacarídeos no desempenho do crescimento, na saúde intestinal e na resposta imune de bagres híbridos (*Pangasianodon gigas* \times *Pangasianodon hypophthalmus*). *Aquaculture*. 507.
- Urbinati, E. C., Zanuzzo, F. S., Serra, M., Wolkers, C. P. B., & Sabioni, R. E. (2015). Avanços da fisiologia do estresse e suas implicações em espécies nativas. In: Tavares-Dias & Mariano, W. S. (Org.). *Aquicultura no Brasil: novas perspectivas*. (381-416). Ed 1. Capítulo 19. São Carlos, Editora Pedro & João.
- Vanderzwalmen, M., Lewis, E., Mullen, C., Henriquez, F., Carey, P., Snellgrove, D., & Sloman, C. A. (2019). The use of feed and water additives for live fish transport. *Reviews in Aquaculture*. 11(1), 263-278.
- Wang, A., Ran, C., Wang, Y., Zhang, Z., Ding, Q., Yang, Y., & Zhou, Z. (2019). Use of probiotics in aquaculture of China a review of the past decade. *Fish & Shellfish Immunology*. 86, 734-755.
- Yamamoto, F.Y. (2015). Determinação da exigência de vitamina E para o dourado *Salminus brasiliensis* e a avaliação do seu efeito imunomodulador. *Dissertação (Mestrado)* - Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz". Piracicaba, 73 p.

Yanisse, S., Benhadou, H., Karbane, M. E., Mojemmi, B., Tligui, H., & Bouatia, M. (2020). Determination of chemical composition and evaluation of Antioxidant, and Antimicrobial activities of Clove Oil obtained from *Syzygium Aromaticum* Moroccan species. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 11(2), 2568-2574.

Yerlikaya, P., Alp, A. C., Tokay, F. G., Aygun, T., Kaya, A., Topuz, O. K., & Yatmaz, H. A. (2022). Determination of fatty acids and vitamins A, D and E intake through fish consumption. *International Journal of Food Science & Technology*. 57(1), 653-661.

Yilmaz, S., Yilmaz, E., Dawood, M. A., Ringø, E., Ahmadifar, E., & Abdel-Latif, H. M. (2022). Probiotics, prebiotics, and synbiotics used to control vibriosis in fish: A review. *Aquaculture*. 117, 36-52.

Yousuf, S., Tyagi, A., Singh, R. (2022). Probiotic Supplementation as an Emerging Alternative to Chemical Therapeutics in Finfish Aquaculture: a Review. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 1, 18.

Zambrano, L. A. C. (2021). Prebióticos na alimentação da tilápia do Nilo sob baixa temperatura: desempenho produtivo, respostas fisiológicas e morfologia intestinal. *Dissertação (Mestrado em Zootecnia)* - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Dois Vizinhos. 54 p.