

# Neuroimunomodulação: uma nova fronteira para o uso racional de antimicrobianos na avicultura

Atilio Sersun Calefi<sup>1</sup>; João Palermo-Neto<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Professor Associado, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Cruzeiro do Sul, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 08060-065.

<sup>2</sup> Professor Sênior, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), São Paulo, SP, Brasil. CEP: 05508-270.

**Resumo:** A crescente restrição ao uso de antimicrobianos na produção animal impõe a necessidade de novas estratégias para a manutenção da sanidade dos rebanhos. O estresse, um fator onipresente na avicultura industrial, é reconhecido como um dos principais gatilhos para a ocorrência de doenças infecciosas. Este artigo de divulgação aborda, sob a ótica da neuroimunomodulação, como os sistemas nervoso, endócrino e imune se comunicam e de que forma essa interação impacta a suscetibilidade das aves aos patógenos. Com base em resultados de pesquisas desenvolvidas em nosso grupo, demonstramos que estressores, como o calor e o frio, ativam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e o sistema nervoso simpático, liberando mediadores como o corticosterona e catecolaminas. Essas moléculas modulam diretamente a resposta imune, aumentando a suscetibilidade a infecções por *Salmonella*, alterando o curso de doenças complexas como a enterite necrótica, e comprometendo a imunidade de mucosas. A compreensão desses mecanismos reforça que o manejo do estresse é uma ferramenta zootécnica fundamental para promover um sistema imune mais robusto e resiliente, constituindo um pilar para a redução da dependência e o uso mais racional de antimicrobianos na avicultura moderna.

**Palavras-chave:** Neuroimunomodulação, Estresse, Aves, Antimicrobianos, Eixo Cérebro-Intestino.

## 1. Introdução

O avanço da resistência antimicrobiana e as subsequentes restrições ao uso de antimicrobianos na produção animal levaram à reemergência de doenças como a enterite necrótica (CALEFI *et al.*, 2014), exigindo uma mudança de paradigma na sanidade avícola. Neste contexto, emerge a importância do estresse considerado um dos principais fatores que afetam a indústria avícola (CALEFI *et al.*, 2017). Condições inerentes à produção intensiva, como desafios ambientais, variações de temperatura e alta densidade populacional, funcionam como potentes gatilhos para doenças, aumentando a suscetibilidade dos animais a infecções e modificando a severidade das enfermidades (BORSOI *et al.*, 2015).

A ciência que desvende a íntima conexão entre o estado fisiológico de um animal, seu sistema nervoso e sua capacidade de defesa é a neuroimunomodulação (CALEFI *et al.*, 2017). Ela estuda a comunicação bidirecional entre os

sistemas nervoso, endócrino e imune, que compartilham uma linguagem molecular comum de neurotransmissores, hormônios e citocinas. A resposta clássica ao estresse envolve a ativação de duas vias principais: o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), que culmina na liberação de cortisol/corticosterona, e o sistema nervoso simpático (SNS), responsável pela liberação de catecolaminas como adrenalina e noradrenalina (CALEFI *et al.*, 2017).

Esses mediadores do estresse não atuam isoladamente; eles se ligam a receptores em células do sistema imune, como linfócitos e macrófagos, modulando sua função (GLASER; KIECOLT-GLASER, 2005). Nossas pesquisas têm se dedicado a elucidar como essa modulação ocorre na prática, em cenários de desafios sanitários relevantes para a avicultura, como a salmonelose e a enterite necrótica. Este artigo visa divulgar como a compreensão profunda do eixo estresse-imunidade pode fornecer a base científica para estratégias de manejo que fortaleçam a resiliência das aves, diminuindo a necessidade de intervenções antimicrobianas.

## 2. O estresse como ponte para infecções sistêmicas

Um sistema imune competente é a primeira e mais importante barreira contra patógenos. Nossos estudos demonstram que o estresse fisiológico cria fissuras nessa barreira. Aves submetidas a estresse por calor ou frio consistentemente apresentam níveis elevados de corticosterona (QUINTEIRO-FILHO *et al.*, 2017; BORSOI *et al.*, 2015). Essa assinatura neuroendócrina tem consequências diretas na suscetibilidade a infecções.

Em um de nossos trabalhos, frangos estressados pelo calor e infectados experimentalmente com *Salmonella* Enteritidis não apenas apresentaram maior colonização da bactéria no ceco e no papo, mas também uma alarmante invasão sistêmica para órgãos como fígado, baço e até medula óssea, algo que não ocorreu em aves infectadas, mas não estressadas (QUINTEIRO-FILHO *et al.*, 2017). Da mesma forma, o estresse por frio exacerbou a infecção por *Salmonella* Heidelberg, aumentando a carga bacteriana no ceco, um efeito também associado à elevação dos níveis de corticosterona e noradrenalina (BORSOI *et al.*, 2015).

A explicação para essa vulnerabilidade reside na modulação negativa que o estresse impõe à resposta imune. Observamos que o estresse por calor diminuiu a expressão de moléculas fundamentais para a primeira linha de defesa, como as  $\beta$ -defensinas aviárias, e reduziu os níveis

de imunoglobulina A (IgA) plasmática e de citocinas essenciais para a ativação de macrófagos, como o interferon-gama (IFN- $\gamma$ ). Além disso, houve uma redução na expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias (interleucinas: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12) e de moléculas essenciais para o reconhecimento de patógenos, como o Receptor do tipo Toll 2 (TLR2) (QUINTEIRO-FILHO et al., 2017). Em essência, o estresse não apenas suprime a resposta imune, mas desorganiza sua comunicação e capacidade de reconhecimento, deixando o organismo vulnerável à disseminação do patógeno. Essa vulnerabilidade, no campo, frequentemente culmina na necessidade de uso de antimicrobianos.

### 3. O eixo cérebro-intestino: onde o estresse encontra a doença

O intestino é o maior órgão imune do corpo e a principal interface com o ambiente externo. A integridade dessa barreira é vital. Nossas pesquisas revelaram que o estresse atinge o cerne da imunidade intestinal. Os Centros Germinativos (CGs), microestruturas presentes nos tecidos linfóides onde ocorre a maturação de linfócitos B e a produção de anticorpos de alta afinidade, são afetados pelo estresse. Em aves sob estresse por calor, observamos uma redução no número de CGs esplênicos e uma queda nos níveis de IgA secretora (sIgA) intestinais (CALEFI et al., 2016a).

Uma barreira intestinal com menos sIgA é mais suscetível a infecções bacterianas. Essa falha na imunidade de mucosa predispõe a doenças como a enterite necrótica e a salmonelose, que frequentemente demandam intervenção antimicrobiana. Além disso, a comunicação entre o intestino e o cérebro, conhecida como eixo cérebro-intestino, é uma via de mão dupla. Demonstramos que a inflamação intestinal causada por *Clostridium perfringens* funciona como um sinal que

viaja até o cérebro, ativando regiões específicas de controle do estresse e do comportamento, como o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), alterando o comportamento (comportamento doentio ou *sickness behavior*) (CALEFI et al., 2016a). Em um estudo detalhado, analisamos o perfil de monoaminas (serotonina, dopamina, noradrenalina) em diferentes regiões cerebrais de aves sob estresse por calor e desafios sanitários, observando que o estresse crônico induziu um perfil neuroquímico compatível com o de sobrecarga do eixo HHA, com redução de noradrenalina e serotonina no hipotálamo e no tronco encefálico (CALEFI et al., 2019a).

A via de comunicação também ocorre no sentido cérebro-intestino. O estresse crônico altera a morfologia intestinal, aumentando a profundidade das criptas, e afeta a imunidade local, reduzindo a produção de sIgA no jejuno e íleo (CALEFI et al., 2019b). Uma barreira intestinal enfraquecida permite a infecção por bactérias patogênicas e o desenvolvimento de doenças, criando um ciclo de enfermidades que, na prática, muitas vezes é rompido com o uso de antimicrobianos.

### 4. A complexa dança imunológica: estresse e enterite necrótica

A enterite necrótica (EN) é um exemplo clássico de doença multifatorial, na qual o *Clostridium perfringens* se aproveita de lesões prévias na mucosa, comumente causadas pela coccidiose (*Eimeria* spp.) (CALEFI et al., 2019c). Intuitivamente, seria de se esperar que a imunossupressão causada pelo estresse agravasse a doença. Nossos resultados, no entanto, revelaram uma interação mais complexa e fascinante.

Em modelos de coinfeção (*Eimeria* spp. e *C. perfringens*), o estresse por calor, de fato, reduziu a severidade das lesões intestinais causadas pela *Eimeria* spp. e, como consequência, atenuou as lesões de EN (CALEFI et al., 2019b). A hipótese para



Foto: Freepik

este efeito aparentemente paradoxal reside na capacidade do estresse de modular o tipo de resposta imune. O estresse por calor induziu um desvio no balanço de citocinas no intestino, favorecendo uma resposta do tipo Th2 (células T helper 2 estimulam a resposta humoral – produção de anticorpos) em detrimento da Th1 (células Th1 estimulam a imunidade celular) (CALEFI *et al.*, 2019c). Embora uma resposta Th1 seja classicamente associada ao combate de parasitas intracelulares como a *Eimeria* spp., uma resposta Th1 exacerbada também causa dano tecidual significativo. Ao modular essa resposta, o estresse diminui a lesão primária de que o *C. perfringens* necessita para proliferar e liberar suas toxinas (CALEFI *et al.*, 2019b; CALEFI *et al.*, 2019c). Essa modulação da resposta inflamatória do próprio hospedeiro pelo estresse, com redução da migração de heterófilos e consequente diminuição do dano tecidual, também foi observada em outros modelos de EN (CALEFI *et al.*, 2014).

Este achado não significa que o estresse é benéfico; pelo contrário, ilustra que ele é um potente imunomodulador, e não apenas um imunossupressor. Ele desregula o equilíbrio fino da resposta imune, e o resultado final (agravamento ou atenuação da doença) depende da patogenia específica do desafio. Essa complexidade reforça a ideia de que a meta não deve ser uma simples “estimulação” imune, mas sim a manutenção da homeostase e do equilíbrio, algo que é profundamente abalado pelo estresse.

## 5. Conclusões e implicações para a avicultura

As pesquisas aqui apresentadas solidificam a compreensão de que o estresse em aves de produção é um evento fisiológico com profundas e mensuráveis consequências imunológicas (CALEFI *et al.*, 2017). A ativação dos eixos neuroendócrinos HHA e SNS, com a liberação de corticosterona e catecolaminas, compromete a integridade da barreira intestinal (CALEFI *et al.*, 2016a; CALEFI *et al.*, 2019b), desregula a produção de anticorpos e citocinas (QUINTEIRO-FILHO *et al.*, 2017; CALEFI *et al.*, 2019c), altera a função de células de defesa (CALEFI *et al.*, 2016b) e aumenta a suscetibilidade a patógenos sistêmicos como a *Salmonella* (BORSOI *et al.*, 2015; QUINTEIRO-FILHO *et al.*, 2017).

A implicação prática desses achados é direta e poderosa. O manejo focado na mitigação do estresse transcende o bem-estar animal e se firma como uma medida sanitária preventiva de alta precisão. A chave para a resiliência das aves reside na manutenção da homeostase de uma tríade fundamental: a saúde da mucosa intestinal, a qualidade da microbiota e a competência do sistema imune local. É precisamente sobre esta tríade que os aditivos antimicrobianos atuavam: ao modular a microbiota e promover a eubiose, eles mantinham a integridade da mucosa, o que otimizava a absorção de nutrientes e, conseqüentemente, o desempenho zootécnico para o qual as aves são selecionadas geneticamente.

Como demonstram nossas pesquisas, o estresse atua como o principal antagonista dessa homeostase. Ele desregula o

balanço neuroendócrino, gerando disbiose e comprometendo a barreira intestinal, criando assim o cenário de instabilidade que antes era quimicamente suprimido pelos antimicrobianos. Portanto, investir no controle do estresse não é apenas uma estratégia de bem-estar; é ocupar, de forma fisiológica e sustentável, o espaço antes preenchido pelos antimicrobianos. Compreender e aplicar os princípios da neuroimunomodulação no campo é alinhar a produção animal às exigências de um mundo que clama por alimentos seguros e, fundamentalmente, por um uso mais consciente e racional dos antimicrobianos.

## Referências

- ALARCÓN, L. V.; ALLEPUZ, A.; MATEU, E. Biosecurity in pig farms: a review. **Porcine Health Management**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 5, 2021.
- BORSOI, A. *et al.* Effects of cold stress and *Salmonella Heidelberg* infection on bacterial load and immunity of chickens. **Avian Pathology**, [s. l.], v. 44, n. 6, p. 490-497, 2015. DOI: 10.1080/03079457.2015.1086976.
- CALEFI, A. *et al.* Heat stress, *Eimeria* spp. and *C. perfringens* infections alone or in combination modify gut Th1/Th2 cytokine balance and avian necrotic enteritis pathogenesis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, [s. l.], v. 211, p. 31-43, 2019c. DOI: 10.1016/j.vetimm.2019.03.001.
- CALEFI, A. S. *et al.* Effects of long-term heat stress in an experimental model of avian necrotic enteritis. **Poultry Science**, [s. l.], v. 93, n. 6, p. 1344-1353, 2014. DOI: 10.3382/ps.2013-03829.
- CALEFI, A. S. *et al.* Heat Stress Modulates Brain Monoamines and Their Metabolites Production in Broiler Chickens Co-Infected with *Clostridium perfringens* Type A and *Eimeria* spp. **Veterinary Sciences**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 4, 2019a. DOI: 10.3390/vetsci6010004.
- CALEFI, A. S. *et al.* Effects of heat stress on the formation of splenic germinal centres and immunoglobulins in broilers infected by *Clostridium perfringens* type A. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, [s. l.], v. 171, p. 38-46, 2016b. DOI: 10.1016/j.vetimm.2016.02.004.
- CALEFI, A. S. *et al.* Heat stress reduces *Eimeria* spp. infection and interferes with *C. perfringens* infection via activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. **Research in Veterinary Science**, [s. l.], v. 124, p. 86-96, 2019b. DOI: 10.1016/j.rvsc.2019.01.026.
- CALEFI, A. S. *et al.* The gut-brain axis interactions during heat stress and avian necrotic enteritis. **Poultry Science**, [s. l.], v. 95, n. 5, p. 1005-1014, 2016a. DOI: 10.3382/ps/pew021.
- CALEFI, A. S.; QUINTEIRO-FILHO, W. M.; FERREIRA, A. J. P.; PALERMO-NETO, J. Neuroimmunomodulation and heat stress in poultry. **World's Poultry Science Journal**, [s. l.], v. 73, n. 3, p. 549-560, 2017. DOI: 10.1017/S0043933917000472.
- GLASER, R.; KIECOLT-GLASER, J. K. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. **Nature Reviews Immunology**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 243-251, 2005. DOI: 10.1038/nri1571.
- QUINTEIRO-FILHO, W. M. *et al.* Heat stress decreases expression of the cytokines, avian  $\beta$ -defensins 4 and 6 and Toll-like receptor 2 in broiler chickens infected with *Salmonella Enteritidis*. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, [s. l.], v. 186, p. 19-28, 2017. DOI: 10.1016/j.vetimm.2017.