

O estresse da desmama e permeabilidade intestinal

J.M. Campbell¹, J.D. Crenshaw¹, L.F.S. Rangel² and J. Polo³

¹APC Inc., Ankeny, IA, ²APC Inc. Brasil, São Paulo, BR, ³APC Europe, Barcelona, ESP

Introdução

Durante e imediatamente após o desmame ocorrem várias alterações no leitão que levam a um certo grau de disfunção intestinal. Muitas vezes o leitão é retirado da mãe, separado dos irmãos e transportado para um novo ambiente onde é misturado com outros animais e colocado em uma nova hierarquia social. Além disso, o leitão desmamado experimenta uma mudança abrupta de dieta líquida para dieta sólida. Este é um dos eventos mais estressantes da vida do suíno. A utilização de tecnologias avançadas de manejo, incluindo bem-estar, nutrição e vacinas pode ajudar a minimizar alguns dos efeitos desses diferentes estressores. No entanto, pesquisas para entender melhor os efeitos do estresse do desmame e estratégias para mitigá-lo ou reduzi-lo ainda podem contribuir para melhorar o desempenho geral e os parâmetros produtivos desses animais.

Esta revisão tem o objetivo de destacar as consequências do estresse do desmame relacionadas às perdas de produção e seus efeitos na fisiologia do leitão. Também visa discutir os efeitos no intestino e como essas mudanças afetam a estrutura e a função de barreira intestinal, a permeabilidade da mucosa, a resposta imunológica e suas relações com a eficiência de produção.

Estresses do desmame

O suíno deve adaptar-se rapidamente aos vários estresses do desmame para sobreviver e se desenvolver. Durante o processo de desmame, os leitões são removidos da porca, transportados para um novo ambiente; alguns são submetidos a viagens por longas distâncias, muitos são misturados com leitões de diferentes leitegadas, o que provoca o estabelecimento de uma nova hierarquia. Também são submetidos a uma abrupta transição do leite materno para uma ração seca. Estresses adicionais comuns seriam a falta de ambiente ideal, que resulta em estresse por frio ou calor, exposição a patógenos ou recebimento de alimentos que possam conter contaminantes, como micotoxinas, além de fatores antinutricionais. Todos esses fatores contribuem para o estresse do desmame e para uma potencial redução de desempenho devido à redução no consumo de alimento, perda de peso corporal, diarreia ou mortalidade.

Estresse do desmame e ingestão de alimentos

As primeiras 2 a 4 semanas após o desmame são um momento crítico com relação à ingestão de alimentos, manutenção da função de barreira intestinal e desenvolvimento intestinal. Quando o leitão é desmamado, deve adaptar-se às mudanças abruptas na dieta, como a mudança de leite altamente digestível e palatável de sua mãe, disponível durante todo o dia, para tentar encontrar uma dieta sólida e menos digestível e não tão palatável. Quando isso ocorre, frequentemente o consumo de alimentos é reduzido, levando a múltiplas consequências. Le Dividich e Seve (2000) revisaram os efeitos do desmame entre 3 e 4 semanas de idade, na ingestão de energia metabolizável voluntária, a partir de diversos trabalhos de pesquisa publicados. Com base nessa revisão, independentemente da idade ao desmame, relataram que a energia metabolizável (EM) foi reduzida em 60 a 70% da ingestão de ME do leite antes

do desmame, ao final da primeira semana. Demorou aproximadamente 2 semanas após o desmame para recuperar os níveis de ingestão de EM que os leitões estavam consumindo antes do desmame.

A redução abrupta do consumo de ração, conforme relatado por Le Dividich e Seve (2000), leva a uma redução no crescimento. Independentemente da idade ao desmame, os leitões geralmente perdem cerca de 100 a 250 g no primeiro dia após o desmame e levam cerca de 4 dias para recuperar essa perda. Tokach et al. (1992) relataram que o ganho de peso na primeira semana terá impacto nos dias até o abate. Se os leitões ganharem de 227 g/ d durante a primeira semana após o desmame, o número de dias para atingirem o peso de abate será reduzido em 6 a 10 dias, em comparação aos leitões que ganharem apenas 0 a 150 g/ d na primeira semana.

Essa redução no consumo de ração e esse potencial de redução do crescimento afetam de forma implacável o desempenho ao longo da vida dos suínos. Portanto, é crucial que o leitão aumente rapidamente a ingestão de alimento após o desmame para sobreviver e ser produtivo ao longo de seu ciclo de vida.

Impacto na estrutura e função intestinal

Quando ocorre um baixo consumo de ração, observam-se os efeitos negativos no desempenho, como baixa taxa de crescimento e aumento da incidência de diarreias. No entanto, existem muitas alterações que ocorrem no intestino e levam à disfunção intestinal. Como revisado por Pluske et al. (1997), as mudanças fisiológicas na estrutura e função do intestino afetam a capacidade de absorção do intestino delgado, o que afeta a eficiência alimentar total. Leva cerca de 7 dias para o leitão recém desmamado aprender a comer e retomar uma ingestão equivalente de matéria seca como antes do desmame. O principal fator que afeta a estrutura e a função do intestino durante a fase aguda após o desmame é a redução do consumo de ração (Burrin e Stoll, 2003).

Durante a fase aguda do desmame, no intestino delgado, tanto a proteína quanto a massa de DNA são reduzidas, juntamente com a altura das vilosidades. Durante esse mesmo período, a profundidade da cripta e a proliferação celular são aumentadas (Burrin e Stoll, 2003; Pluske et al., 1997). Além disso, Boudry et al. (2004) avaliaram o impacto do desmame nas modificações transitórias e de longo prazo nas propriedades absorptivas, secretoras e de barreira do intestino. Esses autores relataram encurtamento das vilosidades e aumento da profundidade da cripta após o desmame. Isso também foi demonstrado por Hampson et al. (1986), que relataram que a altura da vilosidade rapidamente diminuiu, cerca de 25 a 35%, nas primeiras horas após o desmame. Essa diminuição continuou por mais 5 dias após o desmame, enquanto o grupo não desmamado teve mudanças mínimas na altura das vilosidades durante o mesmo período.

Concomitante à redução da altura das vilosidades, as enzimas digestivas também diminuem. Lalle et al. (2004) revisaram as mudanças funcionais de suínos jovens, do 2º ao 15º após o desmame, as enzimas lactase e amino-peptidase N diminuíram, enquanto a maltase diminuiu até o 2º dia após o desmame e começou a aumentar no 8º dia após o desmame. As enzimas pancreáticas têm uma diminuição transitória durante os primeiros 15 dias após o desmame. Tanto a atividade da tripsina quanto da lipase inicialmente aumenta no 2º dia e diminui no 8º dia. A atividade da lipase continua a diminuir até o 15º dia, enquanto a atividade da tripsina aumenta novamente no 15º dia após o desmame.

Em geral, o desmame afeta a estrutura e a função do intestino, o que resulta em redução da digestão, absorção e capacidade de secreção e leva à disfunção da barreira intestinal.

Impacto na permeabilidade intestinal

Além das consequências na estrutura e função, o desmame também afeta a permeabilidade da barreira intestinal (Spreeuwenberg et al., 2001; Boudry et al., 2004; Moeser et al., 2007). Spreeuwenberg et al. (2004) relataram que o estresse e o baixo consumo de ração podem predispor o intestino a aumentar a permeabilidade da barreira intestinal, como indicado pelo aumento do transporte paracelular, pela alteração nos subgrupos de células T e diminuição da altura das vilosidades. Assim, quando o intestino começa a desestruturar-se, ocorrem múltiplas mudanças, tais como, aumento da permeabilidade, o que permite que toxinas, bactérias, patógenos, fatores antinutricionais, atravessem a membrana, levando à inflamação, má absorção e diarreia. Todas essas consequências negativas levam a perdas de produção devido a diarreias, baixo ganho de peso, doenças e, potencialmente, morte.

Moeser et al. (2007b) avaliaram os efeitos do desmame na função de barreira intestinal utilizando leitões de 19 dias de idade que foram desmamados ou não como modelo para avaliar o estresse do desmame. Os autores avaliaram a função da barreira intestinal quanto à atividade secretora pela resistência transepitelial (TER) e permeabilidade intestinal pelo fluxo de manitol paracelular usando câmaras de Ussing. Dentro de 24 horas, o desmame provocou uma redução significativa na TER e um grande aumento no fluxo de manitol através do jejuno de leitões desmamados, em comparação com os irmãos de leitegada não desmamados. Os pesquisadores continuaram a avaliar o impacto do desmame por mais 7 dias após o desmame, monitorando as vias de sinalização de estresse e a função da barreira intestinal. A disfunção intestinal, tal como indicada pela TER, continuou a ser menor nos leitões desmamados ao longo de 7 dias após o desmame em comparação com os leitões não desmamados. Além disso, em leitões desmamados, 24 horas após o desmame, tanto o fator liberador de corticotrofina sérica (CRF) quanto o cortisol foram aumentados em 114 e 95%, respectivamente, em comparação aos controles não desmamados. O cortisol continuou elevado até 7 dias após o desmame em comparação com os controles não desmamados. Esses dados indicam que a ativação do estresse do desmame pelas vias de estresse pode mediar a indução da disfunção da mucosa.

Para avaliar melhor o impacto das alterações induzidas pelo estresse no desmame precoce, Moeser et al. (2007a) avaliaram a idade do desmame, disfunção intestinal e ativação de mastócitos. As vias de sinalização do receptor de CRF e a disfunção intestinal induzida pelo estresse são potencialmente mediadas pela ativação de mastócitos. Os mastócitos são comumente relacionados ao seu papel na alergia e possuem uma variedade de mediadores que podem afetar o epitélio intestinal e as respostas inflamatórias. Como demonstrado anteriormente, leitões desmamados de 19 dias de idade apresentaram aumento do fluxo de manitol em comparação aos controles não desmamados. Entretanto, quando os leitões desmamados receberam cromolina, medicamento estabilizador de mastócitos, antes do desmame, o fluxo de manitol induzido pelo desmame foi reduzido no jejuno. Os mastócitos da mucosa foram contados para confirmar o efeito estabilizador da cromolina na população de mastócitos. Os leitões desmamados tiveram número de mastócitos reduzidos em comparação com os não desmamados, enquanto o número de mastócitos da mucosa em leitões desmamados tratados com cromolina comportaram-se como os dos leitões que não foram desmamados. Assim, os dados indicam que o desmame precoce levou à desgranulação dos mastócitos e provocou danos na função de barreira intestinal.

Para avaliar ainda mais os mediadores de mastócitos e as vias de sinalização responsáveis pela disfunção intestinal induzida pelo CRF, Overman et al. (2012) utilizaram um modelo *ex vivo* epitelial de íleo suíno. A

exposição do íleo suíno ao CRF aumentou o fluxo paracelular de FD4 e a desgranulação de mastócitos, conforme indicado pelo aumento da liberação de atividade de tripsinase de mastócitos e FNT- α . O pré-tratamento do tecido com o estabilizador de mastócitos cromolina bloqueou a desgranulação de mastócitos, a liberação de FNT- α e preveniu o aumento do fluxo de FD4 mediado pelo CRF, indicando o impacto negativo do estresse induzido pelo desmame na função de barreira do intestino.

Juntamente com as vias de sinalização do receptor do fator de liberação da corticotrofina e a disfunção intestinal induzida pelo estresse, o desmame também está associado ao aumento das citocinas pró-inflamatórias. As citocinas pró-inflamatórias influenciam a barreira intestinal e a função epitelial em relação à permeabilidade e transporte de nutrientes (McKay e Baird, 1999). Para avaliar o efeito do desmame nas citocinas pró-inflamatórias, Pie et al. (2004) avaliaram a expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6 e FNT- α aos 8 dias pós-desmame em leitões desmamados aos 28 dias de idade. Embora os leitões tenham sido desmamados aos 28 dias de idade, a pesquisa demonstrou que o desmame está associado a uma regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias. Pie et al. (2004) relataram aumento da expressão de FNT- α no 1º dia no intestino delgado proximal e médio, seguido por aumentos da expressão de FNT- α no intestino delgado distal e no cólon proximal no 2º ao 8º dia após o desmame. Assim, os dados demonstram que o estresse do desmame está associado a uma regulação positiva das citocinas pró-inflamatórias, indicando que a inflamação pode contribuir para a disfunção intestinal e consequente redução no desempenho e diarreia após o desmame.

Impacto do estresse do desmame, inflamação e desempenho a longo prazo

Quando a inflamação ocorre devido à disfunção intestinal resultante do estresse do desmame, o metabolismo e o desempenho são afetados a longo prazo. Como observado com o estresse do desmame, as citocinas pró-inflamatórias são mais disponibilizadas. Essas citocinas pró-inflamatórias regulam tanto a função imunológica quanto as funções intestinais e metabólicas (Johnson, 1997, Spurlock, 1997). Dessa forma, não só o stress do desmame afeta a estrutura e a função da barreira intestinal, mas também afeta as respostas do sistema imunológico devido à disfunção da barreira intestinal. Williams et al. (1997a, 1997b e 1997c) avaliaram os efeitos da ativação do sistema imune em suínos de até 27 kg de peso e demonstraram que, quando o sistema imunológico é ativado, o crescimento, o consumo de ração, a eficiência alimentar e a deposição de tecido magro são piorados. Assim, mitigar os efeitos negativos do estresse do desmame e os efeitos subsequentes da estrutura, função, permeabilidade e ativação imunológica é fundamental para melhorar o desempenho a longo prazo de suínos desde o desmame até o abate.

Além do bom manejo, da gestão da saúde, as intervenções na alimentação animal podem ser uma maneira viável e prática de ajudar os leitões a se adaptar e passar pelas complexidades associadas ao estresse do desmame e da ativação imunológica independente da idade do desmame dos animais. Pesquisas sobre estratégias para aumentar o consumo de ração, reduzir a permeabilidade intestinal e utilizar ingredientes e aditivos nutricionais, como glutamato, plasma spray dried, colostro, ácidos orgânicos, pré e probióticos e ácidos graxos n-3, que podem reduzir os efeitos negativos do estresse do desmame são necessárias para melhorar a eficiência de produção. Essas áreas estão além do escopo deste artigo; no entanto, Heo et al (2013) revisaram muitas diferentes estratégias de alimentação que poderiam ser utilizadas para melhorar a estrutura e a função do intestino, o que subsequentemente pode ajudar a melhorar a eficiência alimentar de forma abrangente.

Conclusões

Quando o leitão é desmamado, ocorrem muitas alterações no intestino que têm efeitos de curto e de longo prazo no desempenho animal. A utilização de ferramentas apropriadas de nutrição, de manejo e de saúde, para minimizar os efeitos negativos do estresse do desmame, são sugeridas para melhorar a eficiência produtiva.

Referências

- Boudry, G., V. Peron, I. Le Huerou-Luron, J.P. Lalles, B. Seve. 2004. Weaning induces both transient and long-lasting modifications of absorptive, secretory, and barrier properties of piglet intestine. *J. Nutr.* 134:2256-2262.
- Burrin, D. and B. Stoll. 2003. Enhancing intestinal function to improve growth and efficiency. 9th International Symposium on Digestive Physiology of Pigs. Pp 121-137.
- Hampson, D.J. 1986. Alterations of piglet small intestine structure as weaning. *Res. Vet. Sci.* 40:32-40.
- Heo, J.M., F.O. Opapeju, J.R. Pluske, J.C. Kim, D.J. Hampson, and C.M. Nyachoti. 2013. Gastrointestinal health and function in weaned pigs: a review of feeding strategies to control post-weaning diarrhea without using in-feed antimicrobial compounds. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 97:207-237.
- Johnson, R.W. 1997. Inhibition of growth by pro-inflammatory cytokines: An integrated view. *J. Anim. Sci.* 75:1244-1255.
- Lalles, J., G. Boudry, C. Favier, N. LeFloc, I Luron, L. Montagne, I.P. Oswald, S. Pié, C Piel, and B. Sève. 2004. Gut function and dysfunction in young pigs: physiology. *Anim. Res.* 53:301-316.
- LeDividich, J. and B. Seve. 2000. Effects of underfeeding during the weaning period on growth metabolism, and hormonal adjustments in the piglet. *Dom. Anim. Endocrinol.* 19:63-74.
- McKay, D.M., and A.W. Baird. 1999. Cytokine regulation of epithelial permeability and ion transport. *Gut.* 44:282-289.
- Moeser, A.J., K.A. Ryan, P.K. Nighot, and A.T. Blikslager. 2007a. Gastrointestinal dysfunction induced by early weaning is attenuated by delayed weaning and mast cell blockade in pigs. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 293:G413-G421.
- Moeser, A.J., C. Vander Kloek, K.A. Ryan, J.G. Wooten, D. Little, V.L. Cook, and A.T. Blikslager. 2007b. Stress signaling pathways activated by weaning mediate intestinal dysfunction in the pig. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 292:G173-G181.
- Overman, E.L., J.E. Rivier, and A.J. Moeser. 2012. CRF induces intestinal epithelial barrier injury via the release of mast cell proteases and TNF- α . *PLoS ONE* 7(6):e39935.
- Pié, S., J.P. Lallès, F. Blazy, J. Laffitte, B. Sève, and I.P. Oswald. 2004. Weaning is associated with an upregulation of expression of inflammatory cytokines in the intestine of piglets. *J. Nutr.* 134:641-647.
- Pluske, J. R., D. J. Hampson, and I. H. Williams. 1997. Factors influencing the structure and function of the small intestine in the weaned pigs: a review. *Livest. Prod. Sci.* 51:215-236.
- Spreeuwenberg, M.A.M., J.M.A.J. Verdonk, H.R. Gaskins, and M.W.A. Verstegen. 2001. Small intestine epithelial barrier function is compromised in pigs with low feed intake at weaning. *J. Nutr.* 131:1520-1527.
- Spurlock, M.E. 1997. Regulation of metabolism and growth during immune challenge: An overview of cytokine function. *J. Anim. Sci.* 75:1773-1783.
- Tokach, M.D., R.D Goodband, J.L. Nelssen, and L.J. Kats. 1992. Influence of weaning weight and growth during the first week postweaning on subsequent pig performance. *Proc. of Kansas State University Swine Day.* Pp. 19-21.

- Williams, N.H., T.S. Stahly, and D.R. Zimmerman. 1997a. Effect of level of chronic immune system activation on the growth and dietary lysine needs of pigs fed from 6 to 112 kg. *J. Anim. Sci.* 75:2481-2496.
- Williams, N.H., T.S. Stahly, and D.R. Zimmerman. 1997b. Effect of chronic immune system activation on body nitrogen retention, partial efficiency of lysine utilization, and lysine needs of pigs. *J. Anim. Sci.* 75:2472-2480.
- Williams, N.H., T.S. Stahly, and D.R. Zimmerman. 1997c. Effect of chronic immune system activation on rate, efficiency, and composition of growth and lysine needs of pigs fed from 6 to 27 kg. *J. Anim. Sci.* 75:2463-2471.