

EIMERIOSE EM FRANGO DE CORTE

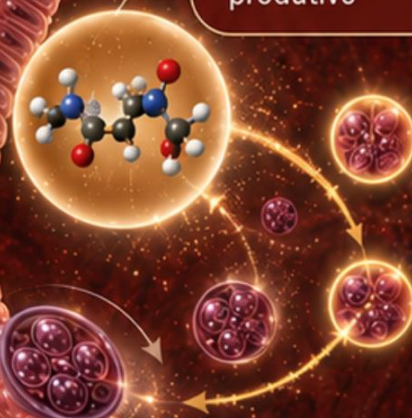


SAÚDE INTESTINAL
E DESAFIOS PRODUTIVOS



DIPEPTÍDIO

Suporte à saúde
intestinal e ao
desempenho
produtivo



Angélica de Souza Khatlab
Armando de Amorim Oliveira
Anita de Souza Silva
Marcos Adriano Pereira Barbosa
Caroline de Oliveira Marciano
Eduardo Gasparino Rodrigues de Oliveira
Fabiana Cristina Belchior de Souza
Ranulfo Combuca da Silva Júnior
Ana Paula Del Vesco
Simara Márcia Marcato
Eliane Gasparino



2026 - Thesis Editora Científica

Copyright © Thesis Editora Científica

Copyright do texto © 2026 Os autores

Copyright da edição © 2026 Thesis Editora Científica

Direitos para esta edição cedidos à Thesis Editora Científica pelos autores

Open access publication by Thesis Editora Científica

Editor Chefe: Felipe Cardoso Rodrigues Vieira

Diagramação, Projeto Gráfico e Design da Capa: Thesis Ed. Cien. e Os autores

Revisão: Os autores



Licença Creative Commons

Eimeriose em frango de corte: saúde intestinal e desafios produtivos da Thesis Editora Científica está licenciada com uma Licença Creative Commons - Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional. (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo da obra e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, não representando a posição oficial da Thesis Editora Científica. É permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares (*blind peer review*), membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

ISBN: 978-65-83199-54-6

Thesis Editora Científica
Teresina – PI – Brasil
contato@thesiseditora.com.br
www.thesiseditora.com.br



2026

Eimeriose em frango de corte: saúde intestinal e desafios produtivos

Angélica de Souza Khatlab

Universidade Federal de Sergipe

Professora Departamento de Zootecnia Sertão – Nossa Senhora da Glória – SE

Doutora em Zootecnia

<http://lattes.cnpq.br/5333337599303275>

<https://orcid.org/0000-0003-4823-4327>

Armando de Amorim Oliveira

Universidade Estadual de Maringá

Programa de Pós-graduação em Zootecnia – Maringá – PR

Mestre em Zootecnia

<http://lattes.cnpq.br/3279712995532211>

<https://orcid.org/0000-0003-3973-8021>

Anita de Souza Silva

Universidade Federal de Minas Gerais

Programa de Pós-graduação em Ciência Animal – Belo Horizonte – BH

Mestre em Ciência aplicada a Saúde

<http://lattes.cnpq.br/9954744050650291>

<https://orcid.org/0000-0003-0478-8264>

Marcos Adriano Pereira Barbosa

Programa de Pós-graduação em Zootecnia – Maringá – PR

Doutor em Zootecnia

<http://lattes.cnpq.br/9321798795308410>

<https://orcid.org/0000-0001-5514-4456>

Caroline de Oliveira Marciano

Programa de Pós-graduação em Zootecnia – Maringá – PR

Zootecnista

<http://lattes.cnpq.br/5805305199979017>

<https://orcid.org/0009-0008-3489-431X>

Eduardo Gasparino Rodrigues de Oliveira

Universidade Estadual de Maringá. Departamento de Agronomia – Maringá – PR

Graduando em Agronomia

<http://lattes.cnpq.br/3492384161551723>

<https://orcid.org/0009-0000-8312-9122>

Fabiana Cristina Belchior de Souza

Universidade Federal do Piauí

Professora Departamento de Zootecnia

Doutora em Zootecnia

<http://lattes.cnpq.br/0670122575156494>

<https://orcid.org/0000-0002-3829-0627>

Ranulfo Combuca da Silva Júnior

Universidade Estadual de Maringá

<http://lattes.cnpq.br/5283859600211561>

<https://orcid.org/0000-0001-6655-6368>

Ana Paula Del Vesco

Universidade Federal de Sergipe

Professora Departamento de Zootecnia – São Cristóvão – SE

Doutora em Zootecnia

<http://lattes.cnpq.br/4683743050780281>

<https://orcid.org/0000-0002-0145-7817>

Simara Márcia Marcato

Universidade Estadual de Maringá

Professora Departamento de Zootecnia – Maringá – PR

Doutora em Zootecnia

<http://lattes.cnpq.br/2112675532629081>

<https://orcid.org/0000-0003-4559-4183>

Eliane Gasparino

Universidade Estadual de Maringá

Professora Departamento de Zootecnia – Maringá – PR

Doutora em Zootecnia

lattes.cnpq.br/9359055581511557M

<https://orcid.org/0000-0002-2611-9259>

CONSELHO EDITORIAL

Felipe Cardoso Rodrigues Vieira – lattes.cnpq.br/9585477678289843
Adilson Tadeu Basquerote Silva – lattes.cnpq.br/8318350738705473
Andréia Barcellos Teixeira Macedo – lattes.cnpq.br/1637177044438320
Eliana Napoleão Cozendey da Silva – lattes.cnpq.br/2784584976313535
Rodolfo Ritchelle Lima dos Santos – lattes.cnpq.br/8295495634814963
Luís Carlos Ribeiro Alves – lattes.cnpq.br/9634019972654177
João Vitor Andrade – lattes.cnpq.br/1079560019523176
Bruna Aparecida Lisboa – lattes.cnpq.br/1321523568431354
Júlio César Coelho do Nascimento – lattes.cnpq.br/7514376995749628
Ana Paula Cordeiro Chaves – lattes.cnpq.br/4006977507638703
Stanley Keynes Duarte dos Santos – lattes.cnpq.br/3992636884325637
Brena Silva dos Santos – lattes.cnpq.br/8427724475551636
Jessica da Silva Campos – lattes.cnpq.br/7849599391816074
Milena Cordeiro de Freitas – lattes.cnpq.br/5913862860839738
Thiago Alves Xavier dos Santos – lattes.cnpq.br/4830258002967482
Clarice Bezerra – lattes.cnpq.br/8568045874935183
Bianca Thaís Silva do Nascimento – lattes.cnpq.br/4437575769985694
Ana Claudia Rodrigues da Silva – lattes.cnpq.br/6594386344012975
Francisco Ronner Andrade da Silva – lattes.cnpq.br/5014107373013731
Maria Isabel de Vasconcelos Mavignier Neta – lattes.cnpq.br/8440258181190366
Anita de Souza Silva – lattes.cnpq.br/9954744050650291
Sara Milena Gois Santos – lattes.cnpq.br/6669488863792604
Leônidas Luiz Rubiano de Assunção – lattes.cnpq.br/4636315219294766
Jose Henrique de Lacerda Furtado – lattes.cnpq.br/8839359674024233
Noeme Madeira Moura Fé Soares – lattes.cnpq.br/7107491370408847
Luciene Rodrigues Barbosa – lattes.cnpq.br/2146096901386355
Mário César de Oliveira – lattes.cnpq.br/8924508898024445
Antonio da Costa Cardoso Neto – lattes.cnpq.br/9036328153320126
Elisabete Soares de Santana – lattes.cnpq.br/1149505575311414
Thiago Santos Borges – lattes.cnpq.br/4495115911159968
Alessandra Souza dos Santos – lattes.cnpq.br/5313671194713784
Mateus Henrique Dias Guimarães – lattes.cnpq.br/7137001589681910
Emelyn Glorys Herasme Henríquez – lattes.cnpq.br/7314295633439757
George Luiz Nérís Caetano – lattes.cnpq.br/0598052051026256

2026 - Thesis Editora Científica

Copyright © Thesis Editora Científica

Copyright do texto © 2026 Os autores

Copyright da edição © 2026 Thesis Editora Científica

Direitos para esta edição cedidos à Thesis Editora Científica pelos autores

Open access publication by Thesis Editora Científica

Editor Chefe: Felipe Cardoso Rodrigues Vieira

Diagramação, Projeto Gráfico e Design da Capa: Thesis Ed. Cien. e Os autores

Revisão: Os autores

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Eimeriose em frango de corte [livro eletrônico] : saúde intestinal e desafios produtivos. -- Teresina, PI : Thesis Editora Científica, 2026.

PDF

Vários autores.

Bibliografia.

ISBN 978-65-83199-54-6

1. Aves - Criação 2. Avicultura 3. Doenças parasitárias 4. Fisiologia 5. Intestinos - Doenças 6. Medicina veterinária (Zootecnia) 7. Morfologia 8. Nutrição 9. Zootecnia (Producao Animal).

26-370318.1

CDD-636.089

Índices para catálogo sistemático:

1. Medicina veterinária 636.089

Camila Aparecida Rodrigues - Bibliotecária CRB - SP-010133/O

Thesis Editora Científica
Teresina – PI – Brasil
contato@thesiseditora.com.br
www.thesiseditora.com.br

PREFÁCIO

A avicultura é um dos segmentos mais dinâmicos e tecnificados do agronegócio mundial. O contínuo avanço genético, nutricional, sanitário e de manejo permitiu expressivos ganhos em produtividade, eficiência e qualidade dos produtos avícolas. Entretanto, à medida que os sistemas de produção se tornaram mais intensivos, também aumentaram os desafios relacionados à manutenção da saúde e do equilíbrio fisiológico das aves, especialmente aqueles associados às enfermidades entéricas.

Entre essas enfermidades, a coccidiose aviária destaca-se como uma das mais importantes, tanto pela elevada ocorrência quanto pelos expressivos prejuízos econômicos que provoca. Causada por protozoários do gênero *Eimeria*, essa doença compromete a integridade intestinal, reduz o aproveitamento dos nutrientes, afeta o desempenho produtivo e favorece o estabelecimento de infecções secundárias, constituindo um dos principais desafios sanitários da avicultura contemporânea.

Nas últimas décadas, o conhecimento acerca da fisiologia intestinal, dos mecanismos de absorção de nutrientes, da resposta imunológica e das interações entre nutrição e saúde intestinal tem evoluído de forma significativa. Esses avanços permitiram uma compreensão mais ampla dos efeitos da coccidiose sobre o organismo das aves e abriram novas perspectivas para o desenvolvimento de estratégias nutricionais capazes de minimizar os impactos causados pela doença.

Este livro foi elaborado com o propósito de reunir e apresentar, de forma integrada, informações sobre a morfologia e a fisiologia intestinal das aves, os mecanismos de digestão e absorção de nutrientes, a biologia e a patogenicidade das espécies de *Eimeria*, bem como o papel da nutrição, especialmente da suplementação de aminoácidos, na manutenção da saúde intestinal e no enfrentamento dos desafios impostos pela coccidiose.

Ao longo dos capítulos, o leitor encontrará uma abordagem fundamentada em evidências científicas atualizadas, contemplando aspectos básicos e aplicados que auxiliam na compreensão dos processos biológicos envolvidos na interação entre hospedeiro, nutrição e agente infeccioso. Dessa forma, esta obra busca contribuir para a formação de estudantes, pesquisadores, professores, médicos-veterinários, zootecnistas e demais profissionais ligados à produção animal.

Esperamos que o conteúdo aqui apresentado estimule novas reflexões, pesquisas e estratégias voltadas para a promoção da saúde intestinal, da sustentabilidade produtiva e do avanço contínuo da avicultura. Mais do que compreender uma enfermidade, compreender a coccidiose significa compreender um dos principais fatores que influenciam a eficiência produtiva e o bem-estar das aves na produção moderna.

Angélica de Souza Khatlab

Armando de Amorim Oliveira

Anita de Souza Silva

Marcos Adriano Pereira Barbosa

Caroline de Oliveira Marciano

Eduardo Gasparino Rodrigues de Oliveira

Fabiana Cristina Belchior de Souza

Ranulfo Combuca da Silva Júnior

Ana Paula Del Vesco

Simara Márcia Marcato

Eliane Gasparino

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. MORFOLOGIA DO INTESTINO DELGADO	12
3. DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE NUTRIENTES EM FRANGOS	17
3.1 Absorção de proteínas.....	19
3.2 Transportadores de pequenos peptídeos e aminoácidos livres	21
3.2.1 Transportador de peptídeos 1 PepT1 (SLC15A1).....	22
3.2.2 Transportador de aminoácidos neutros dependente de sódio B ⁰ AT1 (SLC6A19).....	24
3.2.3 Transportador de aminoácidos catiônicos 1 (CAT-1) (SLC7A1)	25
3.2.4. Transportador de aminoácidos neutros e catiônicos 1, γ^+ LAT1 (SLC7A7) .	26
3.3 Características do transporte de pequenos peptídeos e aminoácidos livres.....	28
4. METIONINA: NA FORMA LIVRE (DL-Met) E DE DIPEPTÍDEO (DL-MMet) 29	
4.1. Absorção e transporte da metionina na sua forma livre (DL-Met) e de dipeptídeo (DL-MMet)	32
5. COCCIDIOSE EM FRANGOS	34
5.1 Ciclo de vida das <i>Eimeria</i> spp.	36
5.2. Efeitos das <i>Eimeria</i> spp. sobre as células intestinais	38
5.3. Resposta imune ao desafio por <i>Eimeria</i> spp. em frangos	39
6. DESAFIO POR <i>Eimeria</i> spp. E A SUA RELAÇÃO COM A PRODUÇÃO DE RADICAIS LIVRES E OS SISTEMAS ANTIOXIDANTES	42
7. RELAÇÃO DA METIONINA COM A DEFESA ANTIOXIDANTE E O SISTEMA IMUNE	45
8. DESAFIO POR <i>Eimeria</i> spp. E APOPTOSE	47
9. POR QUE AVALIAR A SUPLEMENTAÇÃO DE METIONINA (LIVRE OU DIPEPTÍDEO) EM DIETAS DE FRANGOS DE CORTE EM SITUAÇÕES DE DESAFIO POR <i>Eimeria</i> spp.?	49
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
REFERÊNCIAS	52

1. INTRODUÇÃO

A cadeia de produção avícola é um dos setores do agronegócio brasileiro que mais cresce ao longo dos anos. De acordo com a Associação Brasileira de Proteína Animal (ABPA, 2026), em 2025 a produção de carne de frango foi de 15,289 milhões de toneladas, colocando o Brasil em uma posição privilegiada. Para chegar a este patamar e atender à alta demanda mercadológica, inúmeras mudanças neste setor foram realizadas ao longo dos anos (Schmidt; Silva, 2018). Dentre essas mudanças, está o melhoramento genético que tornou os animais mais eficientes, permitindo que os mesmos produzam maior quantidade de carne em menor período de tempo, e a utilização de tecnologias de precisão que estão reestruturando as indústrias avícolas (Martins et al., 2012; Bist et al., 2026). Adicionalmente, melhorias na nutrição têm contribuído para a maior eficiência produtiva, permitindo que o animal expresse o seu máximo potencial genético de crescimento, em menor tempo e a um menor custo (Schmidt; Silva, 2018; Cao et al., 2024). Aliados a tais mudanças, as melhorias no manejo e na sanidade também têm contribuído de maneira positiva para a produção (Rosário et al., 2008; Schmidt; Silva, 2018). Entretanto, para atender essa demanda, o sistema de produção é realizado em uma condição de alta densidade populacional de frangos, o que pode facilitar a propagação de agentes infecciosos (Pant et al., 2018).

A coccidiose é uma doença infecciosa comum na avicultura mundial, causada por protozoários do gênero *Eimeria* (Györke et al., 2016). Essa doença causa vários danos no intestino delgado e ceco das aves, com prejuízos diretos sobre os processos de digestão e absorção dos nutrientes, além de facilitar a ocorrência de outras patologias, causando considerável redução na produtividade dos animais (Lillehoj et al., 2004; Ahmad et al., 2024). Embora inúmeros avanços na produção tenham sido obtidos, essa doença continua sendo um dos principais motivos de perda econômica neste setor, isso porque, essa doença é de difícil controle e se propaga de um animal para outro, principalmente através do contato com as fezes (Lillehoj et al., 2004; Flores et al., 2026).

O crescimento do animal é dependente, de diversos fatores, dentre esses, a obtenção adequada de nutrientes, uma vez que, o máximo potencial de crescimento é limitado pela taxa de nutrientes disponíveis no organismo (Maiorka, 2004). Assim, para que os alimentos sejam corretamente digeridos e os nutrientes possam ser absorvidos, a mucosa

intestinal deve manter sua integridade, bem como preservar suas características estruturais morfológicas e funcionais (Awad et al., 2017). Além da coccidiose causar menor taxa de absorção de nutrientes, maior gasto de energia é necessário para a renovação das células intestinais (*turnover*), o que pode resultar em pior conversão alimentar, uma vez que parte dos nutrientes ingeridos e da energia obtida serão desviados para o reparo da mucosa intestinal (Maiorka, 2004).

Dessa forma, percebe-se que o desempenho das aves é orquestrado por muitos fatores que devem ocorrer de maneira totalmente integrada e coordenada, para atingir a máxima eficiência produtiva. Assim, fica evidente a necessidade de melhor compreender como o desafio por *Eimeria* spp. pode afetar o desempenho das aves, em função das modificações intestinais ocorridas, devido a mudanças estruturais e funcionais a nível bioquímico e molecular. Embora diversas pesquisas tenham sido realizadas para melhor entender como o desafio provocado pelas *Eimeria* spp., e como os aminoácidos podem influenciar a expressão de diferentes genes e a atividade de enzimas que governam as mais diversas rotas metabólicas, esses processos ainda não são totalmente conhecidos (Major; Ruff, 1978; Georgieva et al., 2006; Su et al., 2014; Tan et al., 2014; Gottardo et al., 2016; Miska; Fetterer, 2018; Choi et al., 2025).

Até o presente momento, não existem dados na literatura sobre os efeitos do uso de dipeptídeo de metionina em frangos de corte desafiados por *Eimeria* spp. Sendo assim, este trabalho visou explorar os possíveis efeitos da suplementação de metionina, na forma de aminoácido livre e de dipeptídeo, em frangos de corte desafiados por *Eimeria* spp. Para atingir esse objetivo, foram analisados parâmetros relacionados ao desempenho animal, peso relativo de órgão, a atividade das enzimas do sistema antioxidante, produção de biomarcadores do estresse oxidativo, parâmetros sanguíneos, morfometria do jejuno, e a expressão de genes relacionados ao transporte de aminoácidos e pequenos peptídeos, sistema imune e antioxidante, bem como os genes relacionados com a produção de muco, e aqueles envolvidos no mecanismo de apoptose e proliferação celular, no jejuno de frangos de corte seis dias depois da inoculação dos oocistos esporulados de *Eimeria* spp.

Essa revisão de literatura teve como principal objetivo apresentar informações sobre a coccidiose, a relação dessa doença com o estado redox e mecanismo de morte celular, bem como essa doença pode afetar o desempenho produtivo de frangos de corte.

Além de demonstrar os possíveis efeitos benéficos de proteção da metionina sobre o intestino delgado (jejuno).

2. MORFOLOGIA DO INTESTINO DELGADO

O intestino delgado é formado por três porções denominadas de duodeno, jejuno e íleo, que são histologicamente semelhantes (Junqueira et al., 2017). Este órgão é o responsável pela digestão final dos alimentos e pela absorção dos nutrientes (Artoni et al., 2014), sendo de vital importância, uma vez que o mesmo se constitui na via de entrada dos nutrientes para os processos metabólicos dos animais (Okumura; Takeda, 2017). A parede do intestino delgado é formada por quatro camadas denominadas de mucosa, submucosa, muscular externa e serosa (Junqueira; Carneiro, 2017) (Figura 1A). O revestimento do intestino delgado apresenta pregas denominadas de *plicae circularis*, que são dobras da mucosa e submucosa, em forma semilunar, circular ou espiral (Junqueira e Carneiro, 2017).

A mucosa é a camada mais interna deste órgão e apresenta vilosidades que são projeções alongadas, em direção ao lúmen intestinal, formadas por epitélio de revestimento do tipo colunar simples e lâmina própria (Eurell; Frappier, 2012) (Figura 1B). O epitélio de revestimento das vilosidades é formado pelos enterócitos (células absorptivas) e células caliciformes (Junqueira e Carneiro, 2017).

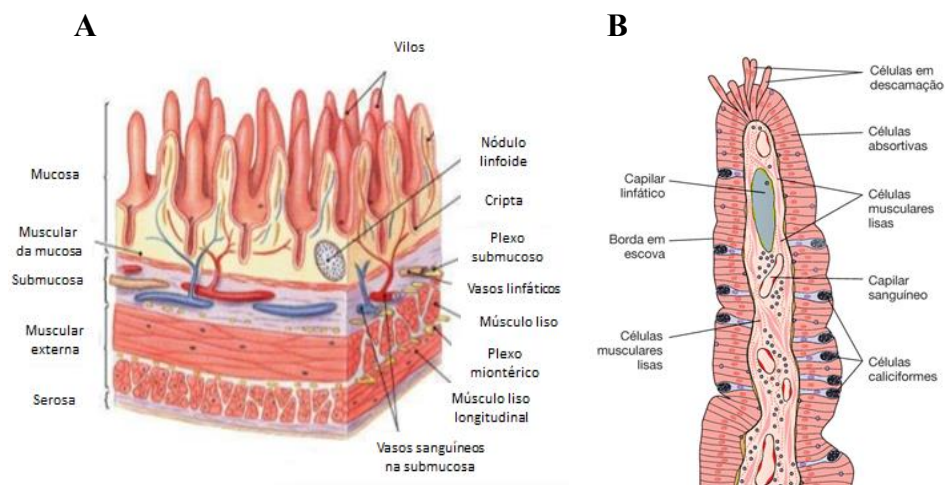


Figura 1. Imagem ilustrativa das camadas que compõem o intestino delgado (A) e da vilosidade intestinal (B). (Fonte: Arackal, 2016; Junqueira e Carneiro, 2017).

O eixo central das vilosidades é preenchido pela lâmina própria que é composta por tecido conjuntivo frouxo, contendo vasos sanguíneos e linfáticos, leucócitos, plasmócitos, mastócitos, fibras nervosas, fibras musculares lisas dispostas no sentido vertical e tecido linfoide (Eurell; Frappier, 2012; Junqueira; Carneiro, 2017). Entre as vilosidades, encontram-se as glândulas intestinais, também chamadas de criptas de Lieberkühn, que são tubulares simples, auto renováveis e com alta atividade mitótica (Junqueira e Carneiro, 2017). As criptas são formadas por cinco tipos celulares que incluem as células absorptivas (enterócitos), caliciformes, enteroendócrinas, Paneth e células-tronco (Figura 2) (Junqueira; Carneiro, 2017).

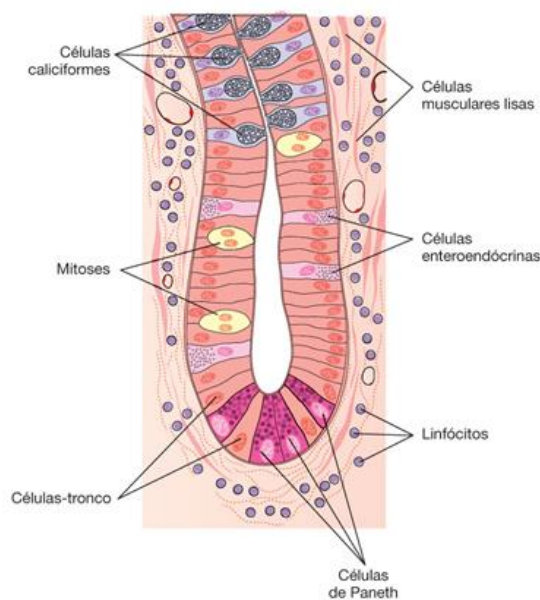


Figura 2. Imagem ilustrativa da cripta de Lieberkühn e sua composição celular. (Fonte: Arackal, 2016; Junqueira; Carneiro, 2017).

As criptas representam o principal sítio de proliferação celular do intestino, já que suas células-tronco constituintes são capazes de se dividir e se diferenciar, nos distintos tipos celulares que constituem os vilos intestinais (Eurell e Frappier, 2012; Walton et al., 2016; Junqueira; Carneiro, 2017). Vale ressaltar que, em frangos, a proliferação celular ocorre não apenas nas criptas, como nos mamíferos, mas também ao longo de toda vilosidade (Uni et al., 1998; Uni, 1999). Em condições normais, entende-se que o desenvolvimento e manutenção da mucosa intestinal é resultado de dois mecanismos citológicos associados, que incluem a renovação (proliferação e diferenciação celular) e

perda celular por extrusão no ápice das vilosidades, após completarem seu ciclo celular (Renehan et al., 2001; Pelicano et al., 2003). Isso permite a renovação ativa do epitélio intestinal e a manutenção da função normal do intestino (Pelicano et al., 2003), sendo um mecanismo extremamente importante já que este é o órgão que apresenta a maior taxa de renovação celular (Junqueira; Carneiro, 2017).

Os enterócitos são células epiteliais colunares altas, contendo na sua membrana apical inúmeras microvilosidades projetadas para o lúmen intestinal (Junqueira; Carneiro, 2017). As microvilosidades, vilosidades e pregas intestinais aumentam a área de superfície de contato do intestino com o bolo alimentar, maximizando a absorção dos nutrientes (Kiela; Ghishan, 2016; Junqueira; Carneiro, 2017). Os enterócitos são as células mais abundantes do epitélio intestinal, e sua principal função é a digestão final e absorção de nutrientes (Eurell; Frappier, 2012; Junqueira; Carneiro, 2017). Essas células estão unidas entre si por meio de complexos juncionais intercelulares que regulam a permeabilidade paracelular, impedindo a difusão de macromoléculas, microrganismos e outros antígenos através do epitélio, sendo então essenciais para a manutenção da integridade da barreira paracelular (Ulluwishewa et al., 2011).

Os complexos juncionais consistem em junções de oclusão (*tight junctions*), junções comunicantes (junções *gap*), junções aderentes e desmossomos (Junqueira; Carneiro, 2017). As junções de oclusão formam uma vedação entre enterócitos adjacentes próximos da superfície apical, e as principais proteínas constituintes dessas junções são os membros da família claudina e ocludina (Awad et al., 2017). Essas proteínas são os componentes mais importantes na regulação da permeabilidade paracelular e difusão intermembranas (Awad et al., 2017).

No epitélio de revestimento e nas criptas, entre os enterócitos, encontram-se as células caliciformes, que se apresentam em menor proporção numérica no duodeno e aumenta sua proporção em direção ao íleo (Junqueira; Carneiro, 2017). A principal função destas células é a produção de glicoproteínas altamente glicolisadas do tipo mucina que formam o muco, cuja função é lubrificar e proteger o epitélio intestinal (Junqueira; Carneiro, 2017). A camada de muco que recobre a superfície do epitélio fornece uma importante linha de defesa contra danos físicos e químicos causados por

bactérias, fungos, vírus e protozoários que podem entrar no intestino, concomitante à ingestão de alimentos (Kim; Ho, 2010).

Componentes da mucina podem funcionar como pseudoreceptores para microrganismos, fazendo com que os mesmos sejam envoltos pela camada de muco e não expressem a sua capacidade patogênica (Kim; Ho, 2010). As mucinas secretadas pelas células caliciformes podem ser do tipo neutra e ácida (sulfomucina e sialomucina) (Corfield et al., 2001; Deplancke; Gaskins, 2001), sendo o muco neutro mais denso que o ácido, conferindo a este tipo de muco maior capacidade de proteção e lubrificação, quando as células são expostas a fatores abrasivos e irritantes (Silva et al., 2010). Por outro lado, a camada de muco ácida tem a função de proteger as células epiteliais, contra a translocação bacteriana, e essas mucinas parecem ser menos degradadas por glicosidases bacterianas (Robertson; Wright, 1997).

Pelo menos 20 genes de mucina (*MUC*) foram identificados em humanos e foram classificados em dois tipos: mucina secretada e transmembrana (Dharmani et al., 2009). No genoma de frangos, o gene mucina apresenta homologia com o gene *MUC* de humanos e três tipos foram identificados como mucinas transmembrana (*MUC4*, *MUC13* e *MUC16*) e quatro como mucinas secretadas (*MUC2*, *MUC5ac*, *MUC5B* e *MUC6*) (Lang et al., 2006). A mucina 2 (*MUC2*) é o principal componente do muco intestinal e seus monômeros apresentam mais de 5000 aminoácidos em sua estrutura, que consiste em domínios centrais repetidos em série que são ricos em prolina, serina e treonina (Strous; Dekker 1992; Dharmani et al., 2009).

Os resíduos de serina e treonina são ligados *O*-glicosicamente às cadeias laterais dos oligossacarídeos. O conjunto central altamente glicosilado é flanqueado em ambos os lados pelos domínios ricos em cisteína, incluindo domínio C-terminal e quatro domínios D do tipo fator de von Willebrand (vWF), que estão envolvidos na dimerização e oligomerização, respectivamente, resultando em uma rede de mucina formadora de gel altamente viscosa (Dharmani et al., 2009). Estudos realizados com camundongos têm demonstrado que a perda intestinal de *MUC2* afeta a capacidade de proteção da camada de muco e causa inflamação do cólon (Van der Sluis et al., 2006). Em frangos, estudos também têm demonstrado que durante a ocorrência de doenças entéricas, esses animais apresentam menor expressão do gene *MUC2*, provavelmente como consequência dos

severos danos causados na mucosa intestinal (Forder et al., 2012; Kiteessa et al., 2014; Chen et al., 2015). Chen et al. (2015) sugeriram que a expressão do gene *MUC2* na mucosa intestinal, poderia em partes, funcionar como um potencial biomarcador da barreira intestinal em frangos.

Outro tipo de célula encontrada na mucosa é a de Paneth, que está localizada na base das criptas, e são células exócrinas que secretam várias proteínas e peptídeos, incluindo as enzimas lisozimas e defensina (Elphick; Mahida, 2005; Junqueira; Carneiro, 2017). Essas enzimas apresentam atividade antibacteriana, uma vez que as mesmas produzem substâncias que são capazes de digerir a parede de determinadas bactérias (Junqueira; Carneiro, 2017). Além das células de Paneth, as criptas também apresentam células enteroendócrinas, que são secretoras de hormônios (colecistocinina, secretina, polipeptídeo inibitório gástrico e peptídeo semelhante ao glucagon 1), que modulam funções fisiológicas, principalmente, as relacionadas aos processos de digestão e absorção (Eurell; Frappier, 2012; Latorre et al., 2016; Junqueira; Carneiro, 2017).

Na mucosa intestinal do íleo, encontram-se as células M, que se localizam no epitélio de revestimento que aparece acima dos nódulos linfáticos das placas de Peyer (Geber et al., 1996; Junqueira; Carneiro, 2017). Essas células são altamente especializadas para a fagocitose e transcitose de macromoléculas do lúmen do intestino, como antígenos particulados e microrganismos patogênicos (Gerbet et al., 1996; Junqueira; Carneiro, 2017). As células M, ao capturarem os antígenos, transportam-os para os macrófagos e células linfoides subjacentes, para iniciar a resposta imunológica (Junqueira; Carneiro, 2017). Assim, o eficiente transporte de antígenos luminiais mediado pelas células M, é considerado como um importante mecanismo inicial na indução de algumas respostas imunes na mucosa intestinal (Mabbott et al., 2013).

O limite inferior da mucosa é estabelecido por uma fina camada de músculo liso que constitui a muscular da mucosa. Abaixo da mucosa, encontra-se submucosa, formada por tecido conjuntivo denso não modelado, contendo vasos sanguíneos e linfáticos. Apenas no duodeno, a submucosa contém glândulas, denominadas de glândulas de Brunner, que secretam muco alcalino para proteger a mucosa duodenal do ácido oriundo do suco gástrico (Eurell; Frappier, 2012; Junqueira; Carneiro, 2017). Na submucosa, também são encontrados nódulos linfáticos isolados em toda a extensão do intestino

delgado (Junqueira; Carneiro, 2017). Grandes agregados de nódulos linfáticos permanentes também são encontrados nesta camada, mais especificamente no íleo, formando a placa de Peyer (Eurell; Frappier, 2012).

A inervação da submucosa é realizada pelo plexo nervoso submucoso (de Meissner), formado por neurônios sensoriais, que recebem informações de terminações nervosas, e neurônios efetores que inervam a muscular da mucosa e as células secretoras das criptas (Nezami; Srinivasan, 2010). As funções do plexo submucoso dependem principalmente do peptídeo intestinal vasoativo (VIP) que induz vasodilatação e modula a liberação de mucina e a proliferação de células caliciformes (Weber et al. 2001; Toumi et al. 2004). Trevizan et al. (2016) demonstraram em seu estudo com ratos com infecção intestinal, que os animais apresentaram atrofia da camada submucosa, sugerindo que isso possa estar relacionado com as mudanças morfofisiológicas dos neurônios presentes nesta camada.

Abaixo da submucosa, localiza-se a camada muscular externa, formada por músculo liso organizado em duas subcamadas: circular interna e longitudinal externa. Entre essas subcamadas, encontra-se o plexo nervoso mioentérico (de Auerbach) (Junqueira; Carneiro, 2017). Esta camada é responsável pelos movimentos peristálticos do intestino e está sob o controle de fibras nervosas colinérgicas parassimpáticas, que estimulam a atividade muscular, e fibras nervosas adrenérgicas simpáticas que deprimem essa atividade (Eurell; Frappier, 2012). Estudo tem demonstrado alterações na espessura dessa camada do intestino em decorrência de infecções (Trevizan et al., 2016), possivelmente como resultado de um estado de hipercontratibilidade das células musculares lisas, intencionalmente alteradas no intuito de aumentar o movimento intestinal, para promover a expulsão do parasita dos enterócitos (Bauer, 2008). A última camada da parede intestinal é a serosa formada por tecido conjuntivo frouxo revestido por um epitélio simples pavimentoso denominado mesotélio.

3. DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE NUTRIENTES EM FRANGOS

O processo de aquisição e assimilação dos nutrientes a partir dos ingredientes que compõem a ração é complexo, e envolve o processo de digestão dos alimentos em partículas menores (nutrientes), as quais podem ser absorvidas pelo trato intestinal

(Bertechini, 2012). No sistema digestório, mais especificamente no proventrículo, o alimento ingerido estimula a secreção do hormônio gastrina, secretado pelas células do proventrículo (Silva et al., 2014). Esse hormônio por sua vez estimula a produção de ácido clorídrico (HCl), a motilidade do proventrículo, bem como a secreção da enzima pepsina (Silva et al., 2014). Devido ao baixo pH no proventrículo, a enzima amilase se torna inativa e ocorre o interrompimento da digestão dos carboidratos.

Por outro lado, a fração proteica do alimento será fragmentada no proventrículo, em partículas menores por meio da ação do HCl que desnatura as proteínas expondo suas ligações peptídicas, onde a pepsina exercerá sua ação (Silva et al., 2014). O processo de digestão proteica tem início no proventrículo e continua na moela, onde ocorre a trituração e mistura do alimento com as secreções gástricas. No momento em que o quimo deixa a moela, a enterogastrona é secretada pelas células do intestino delgado, a fim de inibir a secreção de HCl (Silva et al., 2014). Os produtos parciais da digestão dos alimentos (quimo) passam para o duodeno, onde o processo de digestão continua.

O pâncreas sintetiza e secreta enzimas digestivas no duodeno, como a amilase, proteases (tripsina, quimotripsina, carboxipeptidase A e B, e elastase), lipases, fosfolipase, colipase e carboxi-éster-hidrolase, responsáveis pela digestão de carboidratos, proteínas e lipídeos, respectivamente (Guyton; Hall, 2006). A digestão completa de oligossacarídeos, dissacarídeos e pequenos peptídeos dependem da ação de enzimas glicosidases (maltase, dextrinase e sacarase) e peptidases, localizadas na membrana plasmática apical dos enterócitos (Silva et al., 2014). Essas enzimas atuam sobre esses componentes, até que os mesmos cheguem a sua forma de monossacarídeos (glicose, galactose e frutose), tripeptídeos, dipeptídeos e aminoácidos livres, que são as formas absorvidas pelos enterócitos (Silva et al., 2014).

A fração lipídica dos alimentos ao atingir o duodeno, estimula a secreção de colecistocinina (CCK), que reduz a motilidade gástrica e estimula a secreção de lipase pelo pâncreas, além de estimular a contração da vesícula biliar para que a bile seja secretada no duodeno (Guyton; Hall, 2006). Os lipídeos serão então emulsificados pela bile, formando pequenas gotículas, facilitando assim a sua hidrólise num processo catalisado pelas enzimas lipase, colipase e fosfolipase A2 (Smulikowska, 1998). Os produtos da hidrólise lipídica serão absorvidos pelos enterócitos na forma de micelas, que

contém ácidos graxos de cadeia curta, mono e diacilgliceróis, vitaminas lipossolúveis, colesterol e fosfolídeos (Furlan; Macari, 2002; Nelson; Cox, 2011). No citoplasma dos enterócitos, verifica-se ainda reesterificação dos ácidos graxos, formando novamente triacilglicerol, que se une a apolipoproteínas, colesterol livre e esterificado, e a fosfolídeos para formar portomicrons, que serão secretados diretamente no sistema porta hepático (Krogdahl, 1985; Hermier 1997; Baião; Lara, 2005). Os produtos finais passíveis de absorção oriundos da hidrólise proteica, de carboidratos e lipídeos ao serem absorvidos pelo enterócito, serão transportados para a corrente sanguínea, que os levam primeiramente para a veia porta e após a passagem pelo fígado, os nutrientes serão distribuídos para as demais células corporais (Silva et al., 2014).

3.1 Absorção de proteínas

O transporte dos di e tripeptídeos bem como dos aminoácidos livres, oriundos da hidrólise proteica, do lúmen para dentro dos enterócitos, ocorre por meio de três mecanismos: transferência passiva por difusão simples, transferência passiva por difusão facilitada e transferência ativa por co-transporte (Frenhani; Burini, 1999).

O mecanismo de transporte passivo pode ocorrer por meio da via celular e paracelular, enquanto o transporte ativo ocorre somente por via celular (Silva et al., 2014). O transporte passivo por difusão simples ocorre principalmente com alguns aminoácidos livres, não havendo gasto de energia celular, e interação das moléculas com proteínas transportadoras na membrana (Frenhani; Burini, 1999). Esse tipo de transporte ocorre a favor de um gradiente de concentração, ou seja, o movimento da molécula ocorre do meio mais concentrado para o menos concentrado. De acordo com Frenhani; Burini (1999), quanto mais hidrofóbicos forem os aminoácidos (a maioria dos neutros), e quanto maior for o seu gradiente de concentração através da membrana, maior será a importância desse tipo de transporte. Ainda de acordo com Hirts (1993), pequenos peptídeos também podem ser absorvidos por difusão passiva através da via paracelular e celular, entretanto, este processo parece ser insignificante por ocorrer em menor quantidade.

O transporte passivo por difusão facilitada também ocorre predominantemente com aminoácidos livres (Frenhani; Burini, 1999). Entretanto, quando comparado ao mecanismo de difusão simples, esse tipo de transporte apresenta a vantagem de ser mais

rápido, por ser mediado por transportadores independentes de sódio (Na^+) e energia (Cooper, 2000). O transporte passivo (difusão simples e facilitada) é importante, uma vez que esse tipo de transporte pode equilibrar a concentração de aminoácidos intracelular e extracelular (Cooper, 2000).

O transporte ativo ocorre com os aminoácidos livres, di e tripeptídeos (Frenhani e Burini, 1999). É mediado por proteínas transportadoras e, neste sistema de transporte, existe o gasto de energia, uma vez que a substância a ser absorvida será transportada contra o gradiente de concentração, ou potencial eletroquímico (Cooper, 2000). A energia para este processo é obtida indiretamente, por meio do gradiente eletroquímico do íon que seja ativamente co-transportado (Frenhani; Burini, 1999). Neste tipo de transporte, os aminoácidos livres são co-transportados juntamente com o Na^+ para o citoplasma dos enterócitos, e seu transporte depende do gradiente eletroquímico deste íon, gerado pelo transporte ativo primário da bomba sódio potássio (Na^+/K^+ ATPase) presente na membrana basolateral (Hirst, 1993).

Os di e tripeptídios são co-transportados através da membrana apical dos enterócitos com prótons de hidrogênio (H^+), e a energia necessária para esse transporte é obtida, pelo menos em parte, por meio do gradiente eletroquímico de H^+ (Silva et al., 2014). Esse gradiente é gerado e mantido pelo contra transporte do H^+ com o Na^+ , que ocorre na membrana plasmática apical, realizado pelo trocador sódio hidrogênio isoforma 3 (NHE3) e pela bomba de Na^+/K^+ ATPase localizada na membrana basolateral (Hirts, 1993). O transporte ativo dos produtos oriundos da hidrólise proteica assume significativa importância no processo de absorção, uma vez que é considerado o mecanismo quantitativamente mais eficiente e predominante, e por ser o principal mecanismo para absorção de di e tripeptídeos (Silva et al, 2014). Esses sistemas de transporte supracitados são realizados através da membrana plasmática apical dos enterócitos.

Seguindo o processo de absorção, dentro do citoplasma dos enterócitos, os dipeptídeos e tripeptídeos absorvidos serão hidrolisados por diversas peptidases liberando os seus aminoácidos constituintes, que juntamente com o pool de aminoácidos livres (previamente absorvidos), serão transportados por meio de diferentes proteínas transportadoras independente de sódio (difusão facilitada), através da membrana basolateral para a corrente sanguínea (Miner-Williams et al., 2014). Estudos sugerem que

os peptídeos resistentes à hidrólise intracelular, são transportados pela membrana basolateral, via transportador de peptídeo independente de H^+ , cuja identidade molecular ainda não é conhecida (Daniel, 2004; Daniel; Kotra, 2004). Os di e tripeptídeos resistentes à hidrólise citosólica poderão ser degradados por peptidases plasmáticas solúveis (Foltz et al., 2010). O processo de absorção dos aminoácidos termina na membrana basolateral, onde se verifica a presença de diversas proteínas transportadoras, incluindo aquelas que são trocadores obrigatórios de aminoácidos catiônicos (Na^+ -independente), e aminoácidos neutros (Na^+ -dependente) (Krehbiel; Matthews, 2003).

Vale ressaltar que, durante a passagem dos aminoácidos pelo citoplasma dos enterócitos, alguns serão metabolizados pelo próprio enterócito, para manutenção do seu metabolismo e de suas funções (revisado por Alpers, 2000). De acordo com Wu et al. (1998), os aminoácidos, principalmente a glutamina, o glutamato e o aspartato ao invés da glicose como observado em outros tecidos biológicos, são os principais combustíveis para o intestino delgado. Assim como para os demais nutrientes, após o completo processo de absorção, os aminoácidos livres não metabolizados pelo enterócito serão recuperados na veia porta, e capturados pelo fígado, onde serão parcialmente metabolizados ou liberados na circulação periférica, seguindo para as demais células e tecidos corporais (Krehbiel e Matthews, 2003; Silva et al., 2014).

3.2 Transportadores de pequenos peptídeos e aminoácidos livres

Os transportadores de pequenos peptídeos e aminoácidos livres são proteínas associadas à membrana celular, que permitem a translocação de substratos para dentro e fora das células (Matthews, 2000). No intestino delgado, existem diferentes transportadores de aminoácidos, que de acordo com Hyde et al. (2003) são classificados como sendo sistemas distintos, dependendo da especificidade e afinidade pelo substrato, do mecanismo de transporte e das propriedades reguladoras. Assim, na membrana apical dos enterócitos, existem os transportadores dependentes de Na^+ (transporte ativo) e independentes de Na^+ (transporte facilitado), e também transportadores dependentes de outros íons como, por exemplo, o hidrogênio (H^+) e o cloro (Cl^-) (Matthews, 2000).

Segundo Ganapathy; Leibach (1985), a função do Na^+ no transporte de aminoácidos é aumentar a afinidade do transportador pelo aminoácido, sem afetar a velocidade máxima

do mesmo. Entre os sistemas de transporte dependentes de Na^+ presentes na membrana apical, pode-se citar alguns exemplos sendo eles: sistema A, ASC, Beta, IMINO, Gly, PHE e B^0 , que são específicos para a maioria dos aminoácidos neutros (Matthews, 2000). Dentre os sistemas independentes de Na^+ , pode-se citar o sistema $\text{b}^{0,+}$ (Matthews, 2000; Bröer, 2002). Na membrana basolateral, sistemas dependentes e independentes de Na^+ , também são encontrados, dentre estes estão os sistemas y^+ , y^+L e L (Bröer, 2002).

O transporte através da membrana basolateral dos enterócitos assume grande importância metabólica, não somente por realizar o efluxo dos aminoácidos para fora das células, mas também por mediar o influxo de aminoácidos (do sangue para a célula) (Bröer, 2008). Uma vez que estes transportadores são projetados para manter os níveis de aminoácidos intracelulares para o seu próprio metabolismo, principalmente durante períodos entre refeições (Bröer; Bröer, 2017). Os transportadores de peptídeos e aminoácidos, bem como sua localização e função, abordados nessa revisão de literatura, estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 - Transportadores de peptídeos e aminoácidos utilizados neste estudo

<i>Transportador</i>	<i>Abreviação</i>	<i>Família</i>	<i>Localização</i>	<i>Função</i>
Transportador de peptídeos 1	PepT1	SLC15A1	MA	Transporte de di e tripeptídeos
Transportador de aminoácidos neutros 1	$\text{B}^0\text{AT1}$	SLC6A19	MA	Transporte de aminoácidos neutros
Transportador de aminoácidos catiônicos 1	CAT-1	SLC7A1	MA e MB	Transporte de aminoácidos catiônicos
Transportador de aminoácidos neutros e catiônicos 1	$\text{y}^+\text{LAT1}$	SLC7A7	MB	Transporte de aminoácidos catiônicos e neutros

MA - membrana apical; MB - membrana basolateral.

3.2.1 Transportador de peptídeos 1 PepT1 (SLC15A1)

O PepT1 pertence à família de transportadores de oligopeptídeos acoplados a prótons (POT) (Agu et al., 2011) (Figura 3). É o membro um (1) da família 15 de carreadores de solutos (SLC15A1), sendo caracterizado como um transportador de baixa afinidade, mas de alta capacidade, presente principalmente na membrana apical do

enterócito (Ogihara et al., 1996; Hu et al., 2008; Smith et al., 2013; Zwarycz e Wong, 2013). Esse transportador é responsável pela absorção de pequenos peptídeos intactos acoplada com H^+ , principalmente di e tripeptídeos, a partir do lúmen intestinal para o citoplasma dos enterócitos (Hu et al., 2008). Como o potencial elétrico das células é negativo, a molécula de H^+ tende a entrar nas células, acoplando a entrada de di e tripeptídeos via PepT1 (Krehbiel; Matthews, 2003; Spanier; Rohm, 2018).

O gradiente eletroquímico do H^+ extracelular e intracelular que dirige a atividade do PepT1, é reestabelecido por uma função combinada do trocador sódio hidrogênio isoforma 3 (NHE3), presente na membrana apical, e da bomba Na^+/K^+ ATPase presente na membrana basolateral. A bomba Na^+/K^+ ATPase reestabelece o nível de Na^+ intracelular o qual está reduzido pela troca Na^+/H^+ , e pelo transporte de aminoácidos livres dependentes de sódio (Gilbert et al., 2008). Assim, a capacidade ótima de absorção intestinal deste transportador, depende do funcionamento adequado do trocador sódio hidrogênio (NHE3) e da bomba Na^+/K^+ ATPase (Watanabe et al., 2005).

Esse transportador de pequenos peptídeos apresenta importância nutricional, devido à sua função na absorção intestinal de pequenos peptídeos da dieta, e por seu papel na reabsorção de aminoácidos ligados a peptídeo do filtrado glomerular no rim (Hu et al., 2008). O Pept1 ainda apresenta considerável importância para a farmacologia, em função da sua afinidade por algumas drogas, com estrutura de peptídeos, como por exemplo, o β -lactam e a cefalosporina (Matthews, 2000).

Em frangos, a menor expressão do gene *PEPT1* foi detectada no proventrículo, cérebro, coração, bursa de Fabricius, pulmão, rim e fígado, sendo a maior expressão desse gene observada no intestino delgado (Zwarycz; Wong, 2013). Chen et al. (1999) também observaram maior nível de expressão do gene *PEPT1* no intestino delgado de frangos, suínos e ruminantes. Gilbert et al. (2007) observaram maior quantidade de RNA mensageiro (mRNA) *PEPT1* no duodeno quando comparado com o íleo, enquanto a quantidade de mRNA *PEPT1* no jejuno foi intermediária. No cólon de humanos sob condições normais, a expressão do *PEPT1* é baixa ou quase nula, contudo, nos pacientes com doença inflamatória intestinal, a expressão compensatória do *PEPT1* pode permitir a absorção efetiva de aminoácidos da dieta, ou ainda ser útil para o tratamento de

pacientes com síndrome do intestino curto, utilizando soluções de nutrição enteral com hidrolisados proteicos (Daniel, 2004).

De acordo com Gilbert et al. (2008), a expressão e atividade funcional do PepT1 é estimulada pelo nível e qualidade da proteína presente na dieta, bem como pela presença de peptídeos e de alguns aminoácidos seletivos. Assim, esses autores sugerem que o PepT1 é sensível às mudanças na quantidade e composição de proteína da dieta. Adibi (2003), sugere que a regulação do PepT1, pelo substrato dietético, parece ocorrer por meio do aumento da estabilidade do mRNA e da taxa de transcrição gênica. Outros fatores também podem regular a expressão e função do PepT1, como por exemplo, hormônios (insulina e leptina), idade, ciclo circadiano e doenças que acometem o intestino (Gilbert et al., 2008).

Segundo Silva et al. (2014), animais em jejum apresentam maior expressão desse gene, possivelmente como uma forma de hierarquizar a absorção de aminoácidos em detrimento de outros componentes nutricionais, como por exemplo, a glicose, já que a mesma pode ser suprida por meio de vias gliconeogênicas. Ainda Barbot et al. (2003), demonstraram que ratos parasitados com o protozoário intestinal *Cryptosporidium parvum*, apresentaram maior expressão do gene *PEPT1* no intestino delgado, no pico da infecção. Além disso, esses autores também demonstraram que a expressão proteica foi mantida durante a infecção.

3.2.2 Transportador de aminoácidos neutros dependente de sódio B⁰AT1 (SLC6A19)

O transportador B⁰AT1 é um membro da família SLC6 de transportadores transmembranas, que inclui transportadores de aminoácidos e neurotransmissores, estando envolvidos com várias funções fisiológicas (Bala et al., 2013) (Figura 3). Dentre as suas funções conhecidas, estão à captação de neurotransmissores na sinapse, o transporte de aminoácidos neutros no intestino e a reabsorção de aminoácidos neutros nas células renais (Bala et al., 2013). Esse transportador é encontrado, principalmente, na membrana apical dos enterócitos, e sua expressão aumenta do duodeno para o íleo (Terada et al., 2005). Este transportador promove a translocação dos seus substratos numa reação dependente de Na⁺ e independente de cloro (Cl⁻) (Bröer et al., 2004).

O B⁰AT1 é responsável pelo transporte ativo de muitos aminoácidos neutros para o citoplasma dos enterócitos (Fairweather et al., 2015). De acordo com Bröer (2009), o B⁰AT1 é capaz de transportar oito dos dez aminoácidos essenciais, nomeadamente a leucina, isoleucina, valina, metionina, fenilalanina, triptofano, treonina e histidina. Através de mecanismos de controle único, para ser expresso na membrana plasmática da célula e ser funcional, o B⁰AT1 é co-expresso com a enzima conversora de angiotensina 2 ao longo de todo o intestino delgado (Camargo et al., 2009). Estudo tem demonstrado que o B⁰AT1 parece ser o principal transportador que absorve aminoácidos neutros no intestino, sugerindo que na ausência do B⁰AT1 uma deficiência seletiva de aminoácidos neutros pode ocorrer no organismo (Bröer et al., 2011). E isso poderia ser usado para compreender o papel dos aminoácidos neutros na regulação metabólica (Bröer et al., 2011).

De acordo com Kleta et al. (2004) e Bröer et al. (2011), mutações no gene *B⁰ATI*, causam a doença de Hartnup, um distúrbio caracterizado pela má absorção dos aminoácidos neutros. O conhecimento sobre a regulação dos transportadores de aminoácidos livres é limitado, entretanto, Jando et al. (2017), sugerem que a expressão do gene *B⁰ATI* possa ser regulada pela ingestão de dieta rica em proteínas e aminoácidos. Zhang et al. (2017), observaram em seu estudo, que frangos suplementados com DL-metionina apresentaram maior expressão do gene *B⁰ATI* no jejuno. Estudos têm demonstrado menor expressão desse gene no intestino delgado de frangos com coccidiose, possivelmente como consequência do menor consumo de ração e da maior destruição celular observada no intestino (Su et al., 2014; Miska; Fetterer, 2017; Miska; Fetterer, 2018).

3.2.3 Transportador de aminoácidos catiônicos 1 (CAT-1) (SLC7A1)

O CAT-1 é um transportador de aminoácidos catiônicos (arginina, lisina, ornitina e histidina), independente de Na⁺, membro do sistema de transporte y⁺, pertencente à família de transportadores SLC7 (Closs et al., 2006) (Figura 3). Segundo Hatzoglou et al. (2004), a expressão desse transportador varia nos diferentes tecidos e tipos celulares, podendo ser modulado de maneira específica ao tipo celular, por diversos estímulos, incluindo a proliferação celular, fatores de crescimento, citocinas, hormônios e nutrientes. O CAT-1 apresenta a mais pronunciada trans-estimulação (estímulo do transportador por

substratos no lado oposto da membrana), dentre os outros transportadores constituintes do sistema γ^+ (Hatzoglou et al., 2004). Dessa forma, Closs et al. (2006) sugerem que um dos principais determinantes da atividade desse transportador é a trans-estimulação.

Em frangos, o CAT-1 é expresso no fígado, bursa de Fabricius (Humphrey et al., 2004) e intestino delgado (Gilbert et al., 2007). O CAT-1 está localizado tanto na membrana apical, como na membrana basolateral dos enterócitos, sendo caracterizado como um transportador de alta afinidade pelo substrato, mas com baixa capacidade (Krehbiel; Matthews, 2003). O CAT-1 realiza sua função através do transporte facilitado bidirecional (Krehbiel e Matthews, 2003). Na membrana apical, o CAT-1 transporta os aminoácidos do lúmen intestinal para o citoplasma dos enterócitos (Krehbiel; Matthews, 2003), e na membrana basolateral, os aminoácidos são transportados de modo unilateral da corrente sanguínea para o citoplasma do enterócito (Krehbiel; Matthews, 2003).

Além de exercer importante papel na absorção de aminoácidos, o CAT-1 também está envolvido na síntese do óxido nítrico, uma vez que este é o principal sistema de transporte de aminoácidos catiônicos, para regular o suprimento intracelular de arginina para as enzimas óxido nítrico sintase (NOS) (Yuan et al., 2015). Estudo tem sugerido que a arginina esteja envolvida na regulação do CAT-1 nas células intestinais de frangos, devido ao aumento no nível de mRNA e da proteína do CAT-1 observado em frangos suplementados com arginina (Yuan et al., 2015).

3.2.4. Transportador de aminoácidos neutros e catiônicos 1, γ^+ LAT1 (SLC7A7)

O γ^+ LAT1 é um transportador de aminoácidos pertencente ao sistema γ^+L , membro da família de transportadores SLC7, e está presente na membrana basolateral dos enterócitos (Krehbiel; Matthews, 2003) (Figura 3). Este transportador apresenta alta afinidade por aminoácidos catiônicos e neutros, e na presença de Na^+ a afinidade deste transportador por aminoácidos neutros torna-se maior (Bröer, 2008; Bröer e Palacín, 2011). O γ^+ LAT1 apresenta atividade funcional quando está associado com a proteína de membrana 4F2 de cadeia pesada (4F2hc), formando um complexo heterodimérico via ligação dissulfeto (Torrents et al., 1998). Tanto o γ^+ LAT1 quanto o 4F2hc são expressos no intestino e rim (Wagner et al., 2001; Verrey et al., 2004).

O γ^+ LAT1/4F2hc é caracterizado como um transportador que realiza um mecanismo de troca obrigatória, transportando aminoácidos catiônicos (independentes de

Na⁺), e aminoácidos neutros (dependentes de Na⁺) através da membrana basolateral dos enterócitos (Bröer, 2008; Bröer e Palacín, 2011). Dessa forma, o γ^+ LAT1 medeia o efluxo dos aminoácidos catiônicos do meio intracelular para a corrente sanguínea, em troca do influxo de aminoácidos neutros da corrente sanguínea para o meio intracelular (Khrebiel e Matthews, 2003). Estudo tem demonstrado que a suplementação de arginina melhora a expressão do gene γ^+ LAT1 no jejuno de suínos (Yin et al., 2014).

Em humanos, mutações no gene γ^+ LAT1 causam intolerância à proteína lisinúrica, que é uma desordem caracterizada pelo transporte defeituoso dos aminoácidos catiônicos, causando falhas no crescimento, hepatoesplenomegalia, osteoporose, hiperamonemia pós-prandial e aversão a proteínas da dieta (Mykkänen et al., 2000). Em frangos, Su et al. (2014) demonstraram que a infecção intestinal causada por protozoário do gênero *Eimeria*, reduz a expressão do gene γ^+ LAT1 no intestino delgado.

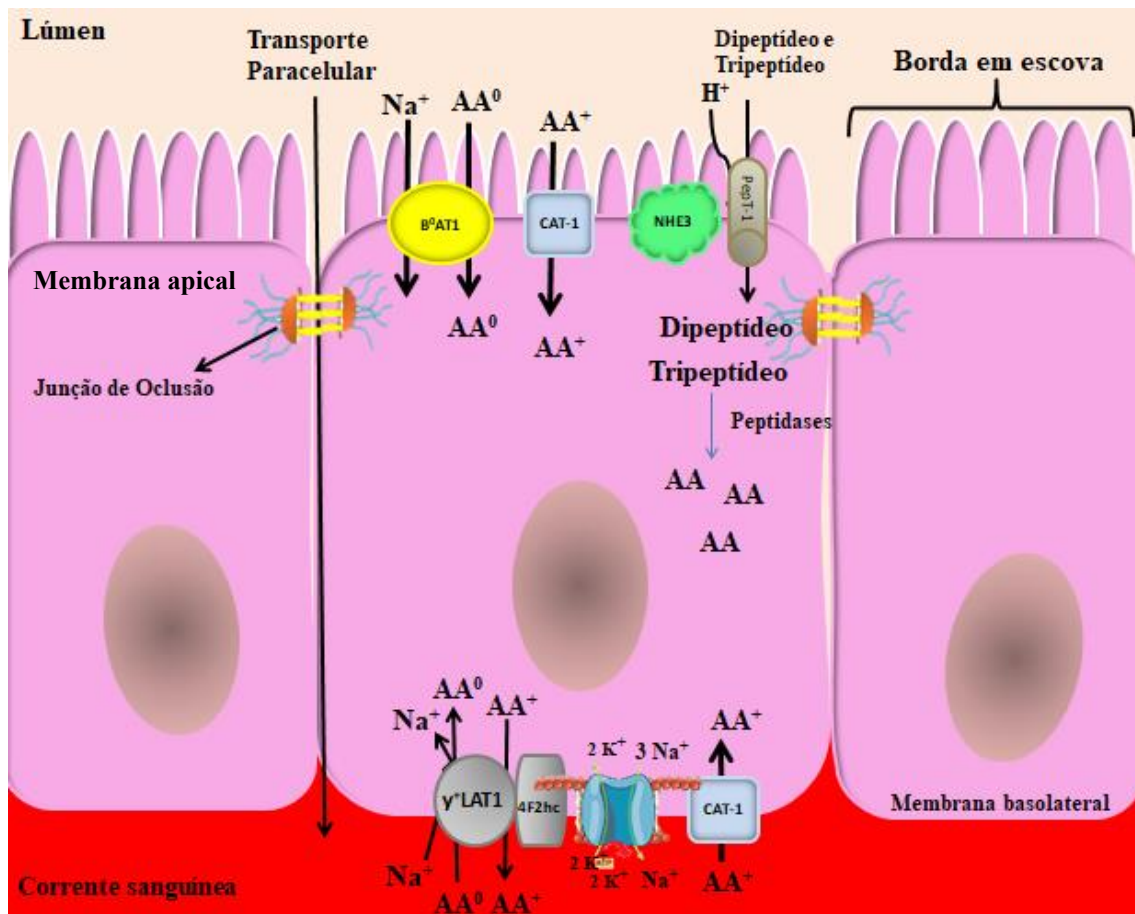


Figura 3. Transportadores de aminoácidos e peptídeos presentes na membrana apical e membrana basolateral dos enterócitos presentes no intestino delgado, abordados neste trabalho. AA – aminoácidos; AA⁺ - aminoácidos catiônicos; AA⁰ - aminoácidos neutros; B⁰AT1 – transportador de aminoácidos neutros 1; CAT-1 – transportador de aminoácidos

catiônicos 1; NHE3 – trocador sódio hidrogênio isoforma 3; Pept1 – transportador de peptídeos 1; y⁺LAT1/4F2Fhc - transportador de aminoácidos neutros e catiônicos 1/proteína de membrana 4F2 de cadeia pesada. (Fonte: Autora do trabalho).

3.3 Características do transporte de pequenos peptídeos e aminoácidos livres

O mecanismo de absorção dos pequenos peptídeos e dos aminoácidos livres apresenta algumas propriedades distintas, relacionadas principalmente com o sistema de transporte (Gilbert et al., 2008). Estudos têm demonstrado que pequenos peptídeos intactos (2-3 peptídeos) podem ser transportados de forma muito mais eficiente, em relação aos aminoácidos livres (Chen et al., 2002; Dabrowski et al., 2003; Daniel, 2004). O transporte de aminoácidos livres é realizado por diversos tipos de proteínas transportadoras, é um processo saturável e exibe alta especificidade entre substrato e transportador (Gilbert et al., 2008). Ainda, o transporte dos aminoácidos livres possui velocidade de absorção específica, para cada aminoácido, de acordo com a afinidade dos mesmos pelos transportadores (Frenhani; Burini, 1999).

Por outro lado, di e tripeptídeos são transportados principalmente pelo transportador PepT1, que potencialmente pode transportar 400 dipeptídeos e 8000 tripeptídeos, que resultam da combinação dos 20 diferentes aminoácidos da dieta (Daniel, 2004). O PepT1 é específico para di e tripeptídeos, sendo independente e distinto do sistema de transporte de aminoácidos livres, não existindo competição entre peptídeos e aminoácidos livres, apenas entre peptídeos (Frenhani; Burini, 1999). O gasto energético para transportar os aminoácidos livres é o mesmo que o observado para transportar di e tripeptídeos, mostrando maior eficiência energética corporal quando se absorve di e tripeptídeos (Daniel, 2004).

Alguns aminoácidos livres apresentam afinidade por mais de um transportador, podendo existir competição entre alguns aminoácidos com estruturas semelhantes (Frenhani; Burini, 1999). Essa competição resulta na inibição da absorção do aminoácido que estiver em menor concentração, causando desequilíbrios na quantidade de aminoácidos a ser suprida no organismo, podendo ocasionar anorexia e redução no crescimento do animal, seja por excesso ou deficiência moderada de pelo menos um aminoácido (Silva et al., 2014). Por outro lado, a absorção de peptídeos ocorre de forma mais rápida e eficiente (Matthews; Adibi, 1976), dessa forma, a quantidade total de cada

aminoácido absorvido na forma de di e tripeptídeos é consideravelmente maior que a quantidade absorvida sob a forma de aminoácidos livres (Frenhani; Burini, 1999).

Segundo Krehbiel; Matthews (2003), aproximadamente 85% de todo aminoácido presente no lúmen intestinal são absorvidos pelos enterócitos na forma de pequenos peptídeos. Kodera et al. (2006), utilizando ratos, demonstraram que os pequenos peptídeos presentes no hidrolisado de proteína de soja, foram absorvidos mais rapidamente no sangue portal após infusão no duodeno, do que aqueles representando uma mistura de aminoácidos livres ou de proteína intacta, com a mesma composição de aminoácidos. Esses autores sugeriram que isso possa ocorrer devido ao fato de que o sistema de transporte intestinal para pequenos peptídeos é separado daqueles para aminoácidos livres (Sleisenger et al., 1976; Kodera et al., 2006).

De acordo com Gilbert et al. (2008) uma maior quantidade de aminoácido é absorvida no intestino delgado proximal, quando a proteína infundida está na forma de hidrolisado ao invés da sua forma intacta, sugerindo que aminoácidos na forma de peptídeos estão mais prontamente disponíveis para absorção. Adicionalmente, a absorção de peptídeos é resistente às mudanças na dieta, por exemplo, em casos de desnutrição proteico-energética verifica-se uma redução na absorção de leucina, mas a absorção do dipeptídeo glicina-leucina não é afetada (Matthews; Adibi, 1976). Sabe-se ainda que o transporte de dipeptídeos é menos afetado por problemas de agressões à mucosa intestinal, comparado com os transportadores para aminoácidos livres (Adibi, 1997, Barbot et al., 2003).

Em casos de doenças ou desafios que possam levar a redução absorptiva pelos enterócitos, a administração de di e tripeptídeo poderia atuar como fator de prevenção de desnutrição proteica. Isso porque, verifica-se que o PepT1 apresenta maior resiliência no intestino, mantendo a expressão e funcionalidade, mesmo sob condição de dano intestinal (Gilbert et al., 2008).

4. METIONINA: NA FORMA LIVRE (DL-Met) E DE DIPEPTÍDEO (DL-MMet)

Diante do atual cenário da avicultura mundial, onde existe a recorrente necessidade de se produzir carne de elevado valor nutricional em menor período de tempo, fica evidente a necessidade de compreender melhor como os aminoácidos (formadores de

proteínas), estão envolvidos no desempenho produtivo das aves. Assim, mais importante do que a quantidade de proteínas fornecida na dieta, é a qualidade deste nutriente, ou seja, o perfil de aminoácidos desta proteína (Costa et al., 2014). Isto porque as aves apresentam exigências nutricionais dos aminoácidos essenciais que compõem a proteína da dieta, além de necessitarem de uma quantidade de nitrogênio amino suficiente, para a biossíntese de aminoácidos não essenciais (Bertechini et al., 2011).

Nas dietas de frangos formuladas geralmente a partir de milho e farelo de soja, a metionina é o primeiro aminoácido limitante, além disso, essa ordem de limitação da metionina está relacionada a outros fatores, como a maior exigência deste aminoácido para a formação das penas, e devido ao seu maior metabolismo no trato gastrointestinal, pâncreas, baço e fígado (Oliveira-Neto, 2014). Além de ser limitante nas dietas de frangos, a metionina é um aminoácido sulfurado essencial, já que o mesmo não é sintetizado pelo corpo em quantidade e/ou velocidade suficiente e, portanto, deve ser obtido a partir da dieta (Brosnan; Brosnan, 2006).

A metionina é um aminoácido proteogênico responsável pelo início da tradução de proteínas, envolvidas em diversas funções no organismo do animal, incluindo a promoção do crescimento (deposição de músculos), formação das penas, precursora de cisteína através da doação de enxofre, precursora de importantes componentes corporais, dentre estes o componente antioxidante glutatona (GSH) e S-adenosilmetionina (SAM) (Oliveira-Neto et al., 2014). Este último composto (SAM) serve primariamente como um agente doador de grupos metil, sendo que essas metilações são essenciais para a biossíntese de diversos compostos celulares, incluindo a creatina, carnitina e proteínas (Stipanuk, 2004). Além dessas funções, estudos têm evidenciado a função antioxidante da metionina, bem como o possível envolvimento deste aminoácido com o sistema imune (Tsiagbe et al., 1987; Grimble, 2006; Luo; Levine, 2009; Swain; Johri, 2010; Mirzaaghatabar et al., 2011; Martínez et al., 2017).

Assim, devido à essencialidade, alta exigência nutricional dos animais e aos papéis cruciais da metionina para os processos fisiológicos e metabólicos, a suplementação deste aminoácido por meio de fontes industriais na dieta de aves, é importante para se atingir o máximo desempenho animal. As principais fontes comerciais disponíveis deste aminoácido geralmente utilizadas nas dietas são: L-metionina (L-Met, 99%), DL-

metionina (DL-Met, 99%) e precursor de metionina hidróxi análoga (MHA, 88%) (Oliveira-Neto, 2014). A forma L-metionina é a forma natural da metionina que pode ser usada diretamente pelos animais, enquanto que as outras duas fontes são compostas de uma mistura racêmica de isômeros dextrógiro (50%) (D) e levogiro (50%) (L) (Dilger e Baker, 2007). Como os animais utilizam apenas os isômeros L para a síntese de proteínas, é necessário que os isômeros D, sejam metabolizados nas células para serem transformados em seus respectivos L-isômeros (Dilger e Baker, 2007). A diferença entre a forma DL-Met e MHA está na sua estrutura química, onde a primeira forma contém um grupo amina, enquanto a forma MHA tem um grupo hidroxila que deverá ser substituído metabolicamente pelo grupo amina, para se tornar efetivamente uma molécula de metionina (Oliveira-Neto et al., 2004). Dilger e Baker (2007), ao compararem os efeitos das fontes DL-Met e L-Met sobre o desempenho de frangos, concluíram que a DL-Met é tão eficiente quanto a L-Met, e que a DL-Met mostrou 100% de eficiência em relação a L-Met. Estudos comparando às fontes DL-Met e MHA, concluíram que a eficácia relativa do MHA foi menor que dá DL-Met (Lemme et al., 2002; Meirelles et al., 2003).

Recentemente, outra potencial fonte de suplementação de metionina surgiu no mercado, que é o aminoácido metionina na forma de dipeptídeo (DL-metionil-DL-metionina 95%, AQUAVI® Met-Met). Essa fonte sintética de metionina foi produzida inicialmente com foco específico na alimentação de camarões e outros crustáceos, isso porque uma das principais características desta fonte é a sua menor solubilidade em água, quando comparada a DL-metionina, e não é lixiviado com tanta facilidade. Os dipeptídeos, de modo geral, são considerados como uma inovação, para formular dietas completas e balanceadas para as diferentes espécies animais (Dabrowski et al., 2003; Dabrowski et al., 2005; Mamaug et al., 2012; Silva et al., 2016).

Poucos estudos sobre a utilização de dipeptídeos de metionina estão disponíveis na literatura, dentre estes, estão os estudos realizados com rato (Chen et al., 2018), peixe (Dabrowski et al., 2005; Mamaug et al., 2012) e tecidos da glândula mamária de bovinos (Yang et al., 2015; Wang et al., 2018). Os resultados de Mamaug et al. (2012) demonstraram que tanto a metionina na forma livre como na forma de dipeptídeo, podem ser igualmente utilizadas pelas larvas e formas juvenis de peixe (*Pagrus major*).

Dabrowski et al. (2005) sugeriram que, para trutas, os aminoácidos dados inteiramente como dipeptídeos poderiam sustentar o crescimento dos peixes.

Contudo, em frangos, os dados são limitados, Silva et al. (2016) e Mencialha et al. (2016) determinaram a bioeficácia das fontes de L-metionina 99% (L-Met), DL-metionil-DL-metionina 95% (Met-Met), e MHA, em comparação com a DL-metionina 99% (DL-Met), nas fases inicial e de crescimento. Em ambos os estudos, esses autores concluíram, que não houve diferença na biodisponibilidade da L-Met, DL-Met e Met-Met. Entretanto, a fonte MHA apresentou menor bioeficácia em ambas às fases avaliadas.

4.1. Absorção e transporte da metionina na sua forma livre (DL-Met) e de dipeptídeo (DL-MMet)

Como revisado por Mastrototaro et al. (2016), a absorção intestinal da DL-Met é muito eficiente, sendo que apenas 4% da DL-Met ingerida pode ser recuperada nas excretas de frangos de corte (provavelmente como perda endógena). O sítio primário da absorção da metionina é o intestino delgado (Zhang, 2016). O transporte intestinal durante a absorção da metionina através da membrana apical e basolateral dos enterócitos é realizado por meio de vários sistemas de transporte de aminoácidos neutros (Mastrototaro et al., 2016) (Figura 4). Dentre estes, podemos citar o transportador B⁰AT1 e y⁺LAT1, presentes na membrana apical e basolateral dos enterócitos, respectivamente (Bröer, 2009; Mastrototaro et al., 2016).

Como a metionina é um aminoácido neutro, ela é absorvida através da membrana apical do enterócito, num processo dependente de energia e de Na⁺, mediado pelo transportador B⁰AT1 (Bröer, 2009; Mastrototaro et al., 2016). Esse transportador também é denominado como o sistema preferencial para a absorção de metionina, isso porque o B⁰AT1 tem afinidade relativamente maior para aminoácidos com cadeia lateral mais longa como a metionina, fenilalanina e L-leucina (Bröer, 2008). A metionina pode ainda ser transportada da corrente sanguínea para o interior do enterócito, por meio do sistema de transporte y⁺LAT1/4F2hc (Mastrototaro et al., 2016).

Esse processo de influxo pode contribuir para a disponibilização de metionina para as células do intestino, o que pode estimular o metabolismo da metionina nos enterócitos (Mastrototaro et al., 2016). Já o efluxo de metionina pela membrana basolateral é limitado a quase uma única proteína transportadora, denominada transportador de aminoácidos

tipo L 4 (LAT4) (Guetg et al., 2015; Mastrototaro et al., 2016). Assim como outros pequenos peptídeos, o dipeptídeo de metionina é absorvido intacto através da membrana apical do enterócito, principalmente pelo PepT1, num processo dependente de energia e H^+ (Figura 4) (Frenhani e Burini, 1999; Wang et al., 2017). No citoplasma do enterócito, essa molécula será hidrolisada para a sua forma livre.

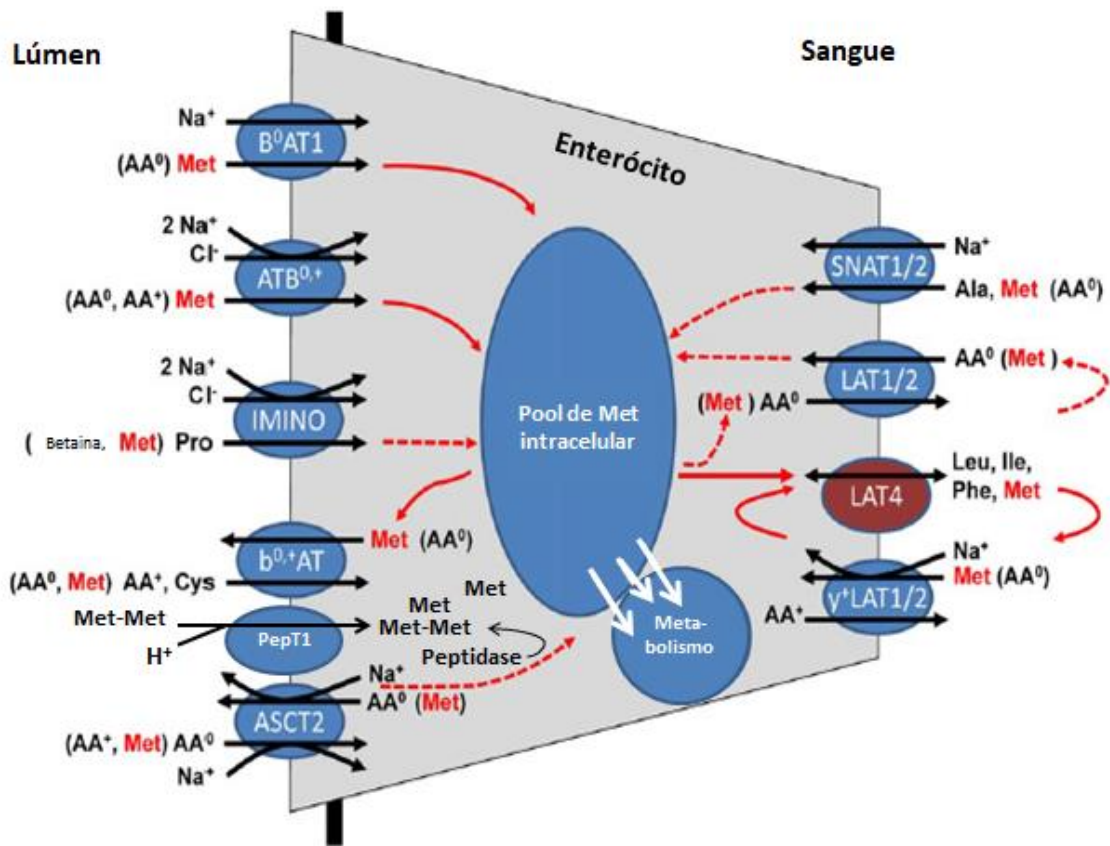


Figura 4. Esquema de absorção do aminoácido metionina na sua forma livre (Met) e na forma de dipeptídeo (Met-Met) na membrana apical e basolateral do intestino delgado. (Fonte: Adaptado de Mastrototaro et al., 2016). AA^+ - aminoácidos catiônicos; AA^0 - aminoácidos neutros; ASCT2 - transportador de alanina, serina e cisteína; $ATB^{0,+}$ - transportador de aminoácidos $ATB^{0,+}$; B^0AT1 - transportador de aminoácidos neutros 1; $B^{0,+}AT$ - transportador de aminoácidos neutros e catiônicos independente de Na^+ ; IMINO - transportador de iminoácido. LAT1/2 - transportador de grandes aminoácidos neutros subunidade 1 e 2; LAT4 - transportador de grandes aminoácidos neutros subunidade 4; PepT1 - transportador de peptídeos 1; SNAT1/2 - transportador de aminoácidos neutros 1/2 dependente de Na^+ ; y^+LAT1 - transportador de aminoácidos neutros e catiônicos 1; Cl^- - cloro; Cys - cisteína; Ile - isoleucina; Leu - leucina; Na^+ - sódio; Phe - fenilalanina; Pro - prolina. (Fonte: Adaptado de Mastrototaro et al., 20146).

5. COCCIDIOSE EM FRANGOS

A doença intestinal denominada como coccidiose aviária, é um dos principais problemas sanitários vivenciados na indústria de frango, e que gera grandes prejuízos nesse setor (Chapman, 2014; Györke et al., 2016). Uma vez que, além do custo para prevenir a doença, está provoca uma redução considerável no desempenho produtivo das aves (McDougald, 1998; Chapman, 2004; Shirley et al., 2004). Essa doença é causada por várias espécies do protozoário intestinal pertencentes ao gênero *Eimeria* (família Eimeriidae) e filo Apicomplexa (Menezes, 2018). Os protozoários pertencentes a este filo são parasitas intracelulares obrigatórios, caracterizados por conterem complexo apical com organelas especializadas únicas (micronemas, roptrias, grânulos densos e anéis conoides e polares) (Min et al., 2004; Menezes, 2018). Esse complexo é que fornece a estabilidade estrutural necessária durante o processo de invasão das células hospedeiras, proliferação, sobrevivência do parasita e a progressão do seu ciclo (Min et al., 2004; Hu et al., 2006; Morrison, 2009).

As espécies de *Eimeria* são hospedeiras-específicas e sete são as espécies de *Eimeria* reconhecidas que infectam especificamente as aves: *E. acervulina*, *E. maxima*, *E. mitis*, *E. praecox*, *E. brunetti*, *E. necatrix* e *E. tenella* (Shirley et al., 2005). Essas espécies são sítios-específicas e o grau de patogenicidade varia de acordo com a espécie infectante, bem como pela carga genética e idade das aves (Lillehoj e Trout, 1993). As espécies de *Eimeria* altamente patogênicas são a *E. brunetti*, *E. maxima*, *E. necatrix* e *E. tenella*, as levemente patogênicas incluem a *E. acervulina* e *E. mitis*, enquanto que a *E. praecox* é considerada a menos patogênica (Chapman, 2004; Morris et al., 2007). Todas essas espécies de *Eimeria* penetram no epitélio intestinal das aves, destruindo-o e causando sintomas em maior ou menor grau que varia de acordo com sua patogenicidade (Morris et al., 2007). Os sintomas dos animais com coccidiose incluem petéquias intestinais (pontos hemorrágicos) nas paredes do intestino que indicam lesões severas na mucosa intestinal, diarreia mucosa a sanguinolenta, despigmentação da pele, desidratação, anorexia, má absorção de nutrientes e redução do ganho de peso, com prejuízos diretos sobre o desempenho produtivo dos animais (Figura 5) (Ruff et al., 1976; Allen, 1987, Chapman, 2004; Miska; Fetterer, 2018). A mortalidade devido à coccidiose é geralmente rara, entretanto, as lesões causadas nas células epiteliais do intestino podem

tornar o animal mais susceptível às infecções secundárias, o que pode causar a mortalidade das aves (Ursula, 2011).

Cada espécie de *Eimeria* infecta uma porção distinta do intestino. A infecção causada pela *E. acervulina* e *E. praecox* localiza-se no duodeno, *E. maxima* e *necatrix* infectam o jejuno e íleo, *E. brunetti* infecta o íleo e intestino grosso, *E. mitis* infecta o íleo, e a *E. tenella* infecta o ceco (Chapman, 2014). As aves são tipicamente expostas a várias espécies de *Eimeria*, sendo que a *E. acervulina*, *E. maxima*, *E. praecox*, *E. mitis* e *E. tenella* são as mais comumente encontradas na produção de frangos de corte (Sun et al., 2009).

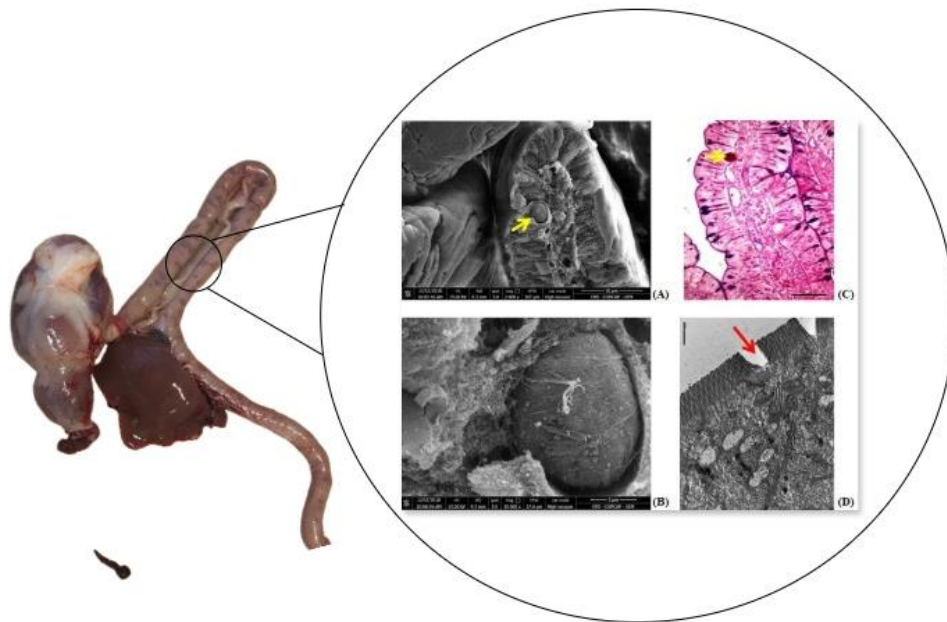


Figura 5. Lesões macroscópicas (petéquias) e microscópicas intestinal em frangos de corte com coccidiose. Microscopia eletrônica de varredura, transmissão e microscopia óptica da mucosa do jejuno de frangos de corte 6 dias depois da inoculação (dpi) com oocistos esporulados de *Eimeria* spp. (A, B) Microscopia eletrônica de varredura do vilão do jejuno de animais com coccidiose, contendo oocisto não esporulado de *E. maxima* (seta amarela). (A) Magnificação 2000×, barra = 50 µm. (B) Magnificação 15,000×, barra = 5 µm. (C) Representação de corte histológico da mucosa jejunal dos animais com coccidiose, evidenciando oocisto de *Eimeria maxima* no enterócito (seta amarela). Coloração Hematoxilina-Eosina, objetiva de 40×, barra = 30 µm. (D) Microscopia

eletrônica de transmissão do epitélio jejunal mostrando a ruptura da borda em escova e membrana apical do enterócito (seta vermelha). Magnificação de 10,000×, barra = 1 µm. Fonte: Khatlab et al. (2019).

5.1 Ciclo de vida das *Eimeria* spp.

O tempo do ciclo de vida desses protozoários varia de acordo com a espécie, sendo que, normalmente, o período médio de conclusão do ciclo leva cerca de quatro a seis dias (Rasheed, 2012). O ciclo de vida das *Eimeria* spp. é complexo, sendo desenvolvido em um único hospedeiro (monóxeno) e consiste de dois estágios: estágio exógeno que ocorre no meio ambiente (esporulação), e estágio endógeno que se desenvolve no hospedeiro (reprodução assexuada e sexuada) (Figura 5) (Menezes, 2018).

O ciclo biológico das *Eimeria* spp. tem início quando o animal ingere oocistos esporulados contendo a forma infectante (esporozoítos), presente na cama, excretas e água contaminada (Menezes, 2018). Após a ingestão, o microambiente da moela e do proventrículo estimulam a ruptura da parede dos oocistos com consequente liberação dos esporocistos (Min et al., 2004; Quiroz-Castañeda; Dantán-González, 2015). No lúmen do intestino delgado, os esporocistos serão hidrolisados pela tripsina quinase tendo os seus esporozoítos liberados, uma forma móvel que invade e destrói as células da mucosa intestinal, dando início ao seu ciclo celular reprodutivo (Allen; Fetterer, 2002; Menezes, 2018). No epitélio intestinal, o parasita passará por uma série de divisões assexuadas (esquizogonia), resultando na formação de esquizontes que podem liberar centenas de merozoítos que infectam células hospedeiras vizinhas (Allen; Fetterer, 2002). Este ciclo assexual pode ser repetido várias vezes, causando patologia quando os parasitas se desprendem de enterócitos. Subsequentemente à invasão das novas células epiteliais, os merozoítos se diferenciam em micro (gameta masculino) e macrogametas (gameta feminino), e então esses gametas vão se reproduzirem, dando início à fase sexuada (gametogênese) do ciclo (Allen; Fetterer, 2002; Min et al., 2004; Chapman, 2014). O macrogameta é fecundado pelo microgameta para produzir zigotos, que mais tarde se diferenciam em oocistos não esporulados, e são liberados no lúmen intestinal sendo, em seguida, excretados para o ambiente pela ave (Figura 6) (Allen; Fetterer, 2002). A partir deste momento, inicia-se a fase exógena (esporogonia) que ocorre num período mínimo

de 24 horas, mediante algumas condições determinantes de temperatura, umidade e oxigênio, resultando em oocistos esporulados que são totalmente infecciosos (Allen; Fetterer, 2002; Menezes, 2018).

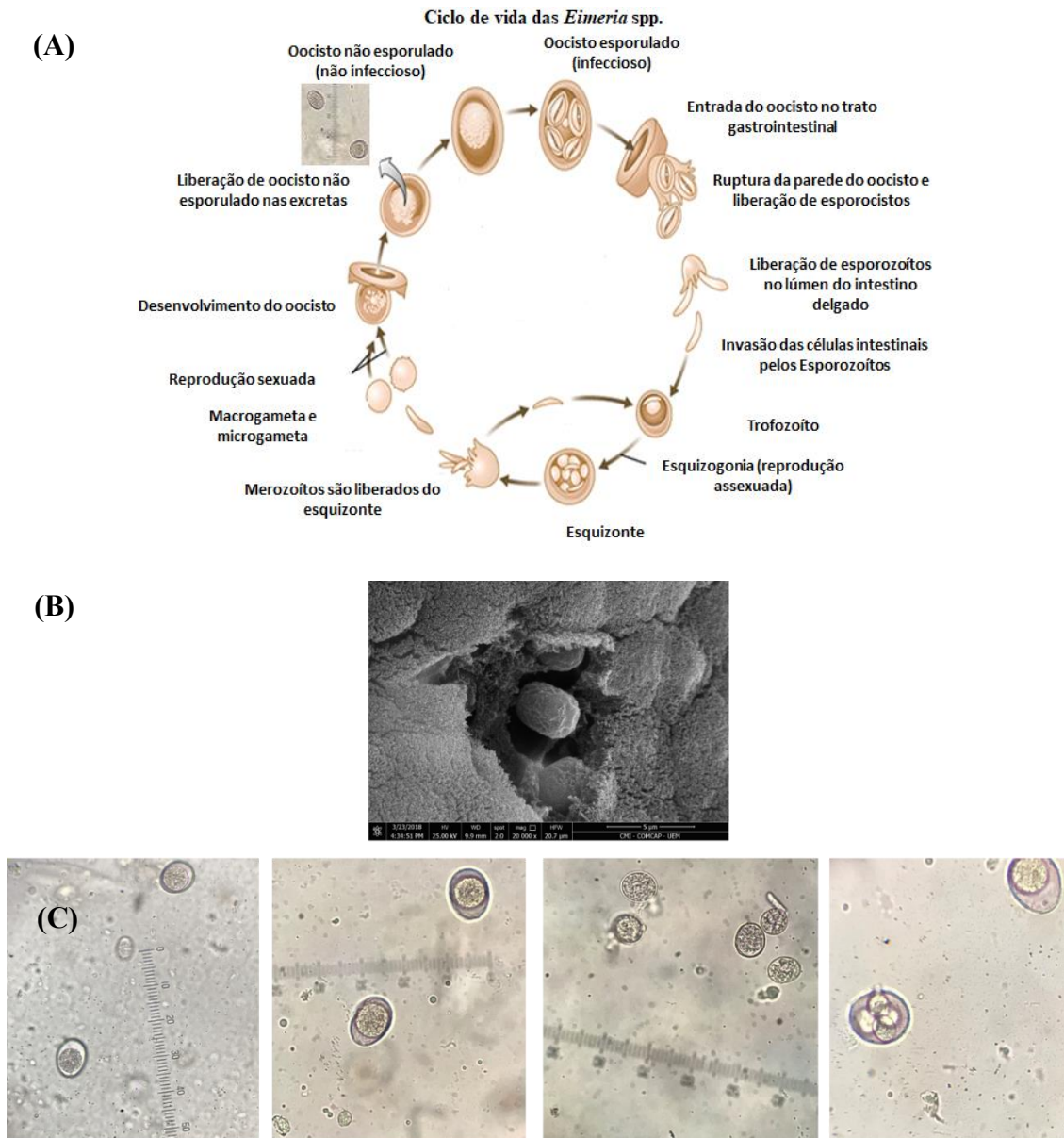


Figura 6. (A) Ciclo de vida biológico das *Eimeria* spp. (Fonte: Adaptado de Shelk, 2018). (B) Imagem de microscopia eletrônica de varredura do intestino delgado de frangos de corte 6 dias após inoculação com *Eimeria* spp. (2×10^4 *E. acervulina*, 2×10^4 *E. praecox*, $1,6 \times 10^4$ *E. maxima* e 4×10^4 *E. mitis*), a imagem mostra o momento em que o oocisto não esporulado rompe a mucosa intestinal para sua liberação (Magnificação de 20,000 \times , barra = 5 µm). (C) Oocistos encontrados nas excretas de frangos de corte 6 dias após

inoculação com *Eimeria* spp. (2×10^4 *E. acervulina*, 2×10^4 *E. praecox*, $1,6 \times 10^4$ *E. maxima* e 4×10^4 *E. mitis*). (Fonte: arquivo pessoal Angélica de Souza Khatlab).

5.2. Efeitos das *Eimeria* spp. sobre as células intestinais

Durante o desenvolvimento endógeno das *Eimeria* spp. no hospedeiro, dependendo da magnitude da infecção, podem ocorrer lesões intestinais leves a graves e patologia (Chapman, 2014). O que pode causar inflamação e significativas modificações na morfologia e funcionalidade das células intestinais, incluindo a redução na altura e aumento de largura dos vilos intestinais, aumento da profundidade de cripta bem como redução na relação vilo:cripta, sendo que, muitas vezes, ocorre a destruição das células epiteliais, sem que ocorra a renovação das mesmas, causando sérios danos na barreira física do intestino (Min et al., 2004; Morris, et al., 2004; Silva et al., 2009; Freitas, 2014). A manutenção das células epiteliais em perfeitas condições depende do equilíbrio entre renovação celular (proliferação e diferenciação), e a perda de células por descamação, que ocorre naturalmente no ápice dos vilos (Freitas, 2014), principalmente diante de um desafio infeccioso que agride a mucosa intestinal. Contudo, a perda celular muitas vezes supera o processo de renovação, causando alterações na mucosa intestinal, com efeitos diretos sobre a digestão e capacidade de absorção de nutrientes pelos enterócitos (Fernando; McCraw, 1973; Pluske et al., 1997; Pelicano, 2003).

Estudos têm demonstrado que os animais desafiados por *Eimeria* spp. apresentam redução na atividade de enzimas envolvidas com o processo de digestão intestinal, e alterações na expressão de genes relacionados com a digestão e absorção presentes na membrana apical dos enterócitos (Major; Ruff, 1978; Su et al., 2014; Miska; Fetterer, 2018), atribuindo esses resultados aos danos no tecido intestinal. Adicionalmente estudos demonstraram redução na absorção de nutrientes como zinco e ácido oleico (Turk; Stephens, 1967), metionina (Ruff et al., 1976), vitamina A e C (Koinarski et al., 2005) e vitamina E (Jafari et al., 2012). Adicionalmente, Paris e Wong (2013) sugeriram que todas essas mudanças possam causar depleção da principal fonte de energia (glutamina) para o intestino, bem como de alguns aminoácidos essenciais, que podem ser parte do mecanismo de defesa do hospedeiro para a eliminação de células infectadas e inibição da replicação de patógenos.

5.3. Resposta imune ao desafio por *Eimeria* spp. em frangos

A resposta imune dos animais ao desafio por espécies de *Eimeria* é espécie específica, assim à imunidade a uma espécie de *Eimeria* geralmente confere pouca ou nenhuma proteção cruzada contra outras espécies (Rochell, 2015). Dessa maneira, no caso de reinfecção o animal não estará imune a uma espécie diferente da primeira infecção (Dallou e Lillehoj, 2006). Segundo Allen; Fetterer (2002), a coccidiose aviária é altamente imunogênica e infecções primárias podem estimular imunidade sólida a desafios homólogos. Dessa forma, as respostas do hospedeiro contra a coccidiose são complexas e envolvem muitas facetas da resposta imune celular e humoral (Lillehoj; Trout, 1996). Durante o curso da infecção, a resposta imune é mediada pelas células B (anticorpos) e células T ativadas (Lillehoj; Trout, 1993), sendo que a imunidade mediada pelas células T desempenha um papel importante na proteção do hospedeiro contra a coccidiose em frangos, sendo considerada como o principal fator que confere resistência à coccidiose (Rose; Hesketh, 1979; Lillehoj, 1987; Lillehoj; Trout, 1993; Min et al., 2004).

Como o trato gastrointestinal é uma via de entrada para microrganismos exógenos incluindo as *Eimeria* spp., as células epiteliais intestinais dispõem de vários tipos de barreiras para proteger a mucosa intestinal de agentes patogênicos invasores (Okumura; Takeda, 2017). Essas barreiras incluem a camada de muco que recobre a mucosa intestinal, representando uma importante linha de defesa do animal, e também as junções celulares que mantêm as células unidas umas as outras. Juntas, essas barreiras inibem fisicamente a invasão da mucosa por microrganismos intestinais (Okumura; Takeda, 2017). Além disso, o tecido linfóide associado à mucosa do intestino (GALT) tem atraído atenção como um dos principais sistemas imunológicos de frangos (Lillehoj; Trout, 1996; Bar-Shira et al., 2003; Caldwell et al., 2004), já que as aves não possuem linfonodos bem definidos (Caldwell et al., 2004). E, principalmente porque a coccidiose é uma doença entérica, e a resposta imune é principalmente coordenada pelo GALT (Befus et al., 1980).

Em frangos, o GALT é composto por estruturas linfoides organizadas que incluem a bursa de Fabricius, tonsilas cecais, placa de Peyer, divertículo de Meckel, e agregados linfocitários intraepiteliais (linfócitos intraepiteliais - LIEs) e presentes na lâmina própria

do trato gastrointestinal (Lillehoj e Trout, 1996). Os LIEs consistem principalmente de células T, e em menor extensão células B e Natural Killer (NK) (Lillehoj e Chung, 1992). Mesmo com esses sistemas de defesa intestinal, as *Eimeria* spp. conseguem vencer as barreiras e penetrar no epitélio intestinal, causando um estado de alerta na mucosa, iniciando uma resposta imune local (Yun et al., 2000). As funções básicas do sistema imunológico incluem a proteção do hospedeiro contra a infecção, por meio da sua detecção e eliminação do patógeno, sem causar danos indevidos às células do hospedeiro, além de desenvolver a memória imunológica, de maneira que as respostas subsequentes aos patógenos previamente encontrados sejam efetivas (Rochell, 2015). Isso requer uma resposta complexa, rápida e sustentada que seja coordenada pelo sistema imune inato e adaptativo (Rochell, 2015).

Nos frangos, as células chave do sistema imune inato incluem células NK, heterófilos, macrófagos, eosinófilos, basófilos e células dendríticas (Rochell, 2015). Quando esse protozoário vence as barreiras físicas intestinais, e penetra nos enterócitos com a consequente ruptura celular, o sistema imune detecta e responde rapidamente, por meio de receptores imunes inatos, como os do tipo Toll-like (TLR), pertencentes à família de proteínas transmembranas (Gazzinelli; Denkers, 2006). Esses TLRs desempenham importante papel na resposta imune inata em infecções causadas por *Eimeria* spp. (Zhou et al., 2014).

Os TLRs são expressos pela maioria das células imunes, bem como por uma ampla variedade de tipos celulares, incluindo as células epiteliais intestinais e células imunes dentro da lâmina própria (Iqbal et al., 2005; Kogut et al., 2005; Feng et al., 2012). Esses receptores são os responsáveis pelo reconhecimento dos componentes conservados de patógenos, denominados de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs pathogen-associated molecular patterns), expressos por vários agentes infecciosos (Zhou et al., 2014). Os macrófagos são importantes para a resposta imune. Após o reconhecimento, eles capturam o patógeno, processam os antígenos derivados do patógeno, para apresentarem a outras células do sistema imune (células T CD8⁺ e CD4⁺) em associação com o complexo principal de histocompatibilidade classes I ou II (MHC) (Rochell, 2015). As células T citotóxicas (CD8⁺) reconhecem antígenos em associação

com moléculas do MHC classe I, enquanto as células T auxiliares ($CD4^+$) reconhecem antígenos em associação com moléculas do MHC classe II (Lillehoj e Trout, 1996).

Assim como os macrófagos, as células dendríticas e as células B, também são células apresentadoras de antígenos especializadas que ativarão as células T naïve (Lillehoj; Trout, 1996; Abbas et al., 2011). Essas células (T naïve) até então quiescentes, têm a função de produzir interleucina 2 (IL-2) e expressar receptores para esta interleucina. O principal efeito da IL-2 é sobre a própria célula que a está secretando. Após as células T naïve serem estimuladas pelas células apresentadoras de antígenos, as mesmas serão diferenciadas em células auxiliares Th1 ou Th2, dependendo das citocinas presentes (Abbas et al., 2011). As células T naïve vão se diferenciar em células Th1 por indução da interleucina 12 (IL-12), e em células Th2 por indução da interleucina 4 (IL-4) (Abbas et al., 2011). As células Th1 produzirão grandes quantidades de interleucina 2 (IL-2), que induzirá a proliferação de células T (incluindo as próprias células T $CD4^+$ de maneira autócrina) (Abbas et al., 2011). A IL-2 também induz a proliferação e aumenta a capacidade citotóxica das células T $CD8^+$ (Abbas et al., 2011). As células Th1 vão produzir ainda, outras citocinas como o interferon gama ($INF-\gamma$), e o fator de necrose tumoral alfa ($TNF-\alpha$), relacionados principalmente com a defesa mediada por fagocitose contra agentes infecciosos intracelulares (Abbas et al., 2011; Rochell, 2015). O $INF-\gamma$ atuará ativando os macrófagos infectados com patógenos intracelulares, incluindo os protozoários, além de ativar as células T $CD8^+$ e NK (Abbas et al., 2011). Na resposta imune Th1, as células T citotóxicas ativadas são capazes de detectar células infectadas e destruí-las (Abbas et al., 2011). As células T citotóxicas ativadas terão como alvo os esquizontes e as fases sexuadas do parasita (Lillehoj e Trout, 1996). Quando a resposta mediada por células Th1 ocorre de forma bem sucedida, ocorrerá uma redução drástica na eliminação de oocistos, e os danos causados na mucosa intestinal pelo protozoário são interrompidos. Segundo Rochell (2015), essa resposta imune geralmente ocorre dentro de poucos minutos após a exposição do animal ao patógeno. Vale ressaltar que a IL-2 e o $INF-\gamma$ desempenham um papel importante nesta resposta, uma vez que a IL-2 é responsável pela diferenciação das células T primárias, para uma resposta Th1, e o $INF-\gamma$ permite a diferenciação das células não diferenciadas em macrófagos e células NK (Lillehoj; Lillehoj, 2000). Assim, essas citocinas são importantes moléculas efetoras da

imunidade inata e adaptativa contra microrganismos patogênicos (Hong et al., 2006). Dalloul; Lillehoj (2005) reforçam que a resposta imune do tipo Th1 e induzida pelo IFN- γ são os fatores dominantes durante a infecção por *Eimeria* spp. Além das citocinas citadas, estudos têm demonstrado maior expressão do gene interleucina 10 (*IL-10*) na mucosa intestinal de frangos desafiados por *Eimeria* spp. (Hong et al., 2006; Sand et al., 2016). A IL-10 é uma citocina anti-inflamatória, secretada pelas células Th2. A IL-10 ameniza os danos no tecido intestinal, por inibir as citocinas pró-inflamatórias IL-2, IFN- γ , TNF- α e interleucina 1 beta (IL-1 β) (Arendt et al., 2016). Entretanto, Sand et al. (2016) supõem que a ativação potencialmente inapropriada da IL-10 durante a coccidiose, seja uma estratégia de defesa utilizada pelas *Eimeria* spp. para escapar da detecção imune no trato intestinal do hospedeiro.

Além da resposta imune celular e humoral mediada por células T e B respectivamente, um grupo de proteínas denominadas como proteínas de fase aguda incluindo a ovotransferrina, ceruloplasmina e mucoproteína α -1 glicoproteína ácida (AGP), demonstraram níveis aumentados no plasma das aves após a infecção por *Eimeria* (Rochell, 2015). Essas proteínas são secretadas pelo fígado, após o estímulo de citocinas pró-inflamatórias, sendo um indicativo de inflamação sistêmica (Gruys et al., 2005). Estas proteínas podem participar diretamente na defesa do hospedeiro, bem como auxiliar o transporte de outras proteínas com atividade antioxidante e imunológicas (O'Reilly e Eckersall, 2014) que podem ser benéficas durante a coccidiose. No estudo conduzido por Rath et al. (2009) com frangos desafiados por *Eimeria maxima* ou *E. tenella*, esses autores observaram aumento na ovotransferrina. Richard e Augustine (1988) observaram maior conteúdo de ceruloplasmina no plasma de frangos desafiados por *E. tenella*. Dessa forma, parece que a infecção por *Eimeria* spp. pode influenciar a síntese e secreção de proteínas de fase aguda, contudo o papel e a importância destas proteínas durante a coccidiose ainda não foram totalmente esclarecidos.

6. DESAFIO POR *Eimeria* spp. E A SUA RELAÇÃO COM A PRODUÇÃO DE RADICAIS LIVRES E OS SISTEMAS ANTIOXIDANTES

Radicais livres como o óxido nítrico (NO) e o ânion superóxido (O₂⁻), são produtos conhecidos por serem gerados durante a resposta imune celular do hospedeiro à invasão

das *Eimeria* spp. (Allen, 1987). Esses produtos oxidativos podem ser sintetizados e secretados por vários tipos de células como os macrófagos, em resposta ao estímulo de citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo, o interferon gama (IFN- γ) (Min et al., 2004). Adicionalmente, o superóxido também pode ser produzido durante a fagocitose (Rosen et al., 1995; Min et al., 2004). O nitrito e o nitrato são os produtos primários estáveis e não voláteis da degradação do óxido nítrico (Berlett; Stadtman, 1997; Habib e Ali, 2011). O aumento destes produtos no organismo durante condições patológicas é considerado como um indicativo de aumento da produção do NO (Watanabe et al., 2001).

Estudos têm demonstrado que frangos desafiados com *Eimeria* spp. apresentam maior nível de nitrito e nitrato no plasma (Allen, 1999; Allen e Fetterer, 2000). Allen (1997), Allen (1999) e Allen e Fetterer (2000) citam que os valores máximos de nitrato e nitrito no plasma e na mucosa intestinal, dos animais desafiados por *Eimeria* spp., foram observados no momento de maior desorganização da mucosa intestinal, sendo associados com a formação de gametas e a produção e liberação dos oocistos dos enterócitos. Além da função imune realizada pelo IFN- γ , o mesmo pode agir como um potente indutor da enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS), que produz o óxido nítrico que tem sido proposto ser a molécula efetora capaz de prejudicar a replicação intracelular das *Eimeria* spp. (Min et al., 2004). Uma vez que, o NO resultante da ativação da iNOS possui ação citotóxica e citostática, promovendo a destruição de microrganismos, parasitas e células tumorais (Dusse et al., 2003). O NO é um radical livre altamente reativo, sintetizado a partir da L-arginina por enzimas conhecidas como óxido nítrico sintase (NOS) (Moncada et al., 1997). Esse radical livre possui uma variedade de funções biológicas (Dusse et al., 2003), sendo que o NO produzido pela iNOS, é considerado como um agente citotóxico contra parasitas, bactérias, vírus, células tumorais e outros microrganismos invasores, devido às suas propriedades oxidantes diretas, e da sua capacidade de reagir com compostos intracelulares, sendo gerado em grandes quantidades durante respostas imunológicas (Moilanen; Vapaatalo, 1995; Dusse et al., 2003). A ação direta do NO como oxidante, possivelmente ocorre devido à sua reação com metais (especialmente o ferro) presentes nas enzimas dos seus alvos (Dusse et al., 2003), e através da inativação de enzimas fundamentais para o ciclo de Krebs, para a cadeia de transporte de elétrons, para a síntese de DNA e para o mecanismo de proliferação celular (Dusse et al., 2003). Durante

a infecção, células ativadas como macrófagos e neutrófilos secretam simultaneamente NO e intermediários reativos do oxigênio, assim, a ação citotóxica indireta do NO ocorre principalmente por meio da sua reação com esse intermediário do oxigênio (Dusse et al., 2003). O NO, ao interagir com radicais derivados do oxigênio como o superóxido, produz outras substâncias tóxicas, como o peroxinitrito (ONOO^-) que é um poderoso agente oxidante (Beckman et al., 1990; Kamat, 2006), capaz de oxidar biomoléculas importantes como os lipídeos e as proteínas, assim como pode inibir a atividade de importantes enzimas antioxidantes como a catalase e a glutathione peroxidase (Radi et al., 1991; Asahi et al., 1995; Brown, 1995, Dusser et al., 2003; Prolo et al., 2014). Causando assim, um estado biológico conhecido como estresse oxidativo nos animais infectados.

O organismo do animal dispõe de dois tipos de mecanismos de defesa antioxidante bastante eficiente, cuja função principal é suprimir ou impedir a formação de radicais livres (Ighodaro; Akinloye, 2018). Essa defesa antioxidante pode ser mediada por antioxidantes não enzimáticos, dentre estes a metionina (Levine et al., 1996), ácido úrico (Simoyi et al., 2002), vitaminas lipossolúveis, zinco e selênio (Siqueira-Catania et al., 2009), e principalmente, por antioxidantes enzimáticos, que fornecem a primeira linha de defesa antioxidante, representados principalmente pelas enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase e o sistema da glutathione (GSH) (Kuss, 2005). A enzima superóxido dismutase (SOD) encontra-se no organismo dos animais sob diferentes formas e com distintas localizações: a enzima superóxido dismutase, contendo manganês em seu sítio ativo (Mn-SOD), está presente nas mitocôndrias, e a SOD, que contém cobre e zinco em seu sítio ativo (CuZn-SOD) é encontrada no citoplasma celular (Halliwell, 1994). Juntas, essas formas atuam auxiliando no controle da produção de radicais livres. A SOD é fundamental na eliminação do ânion superóxido, gerando nessa reação denominada dismutação, o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e oxigênio (Halliwell, 1994). O peróxido de hidrogênio formado, pode ser eliminado através de reações catalisadas pela enzima catalase ou pelo sistema da glutathione (Fang et al., 2002), completando o processo de desintoxicação iniciado pela SOD. A catalase é uma enzima abundante nas células e é altamente eficiente, podendo decompor grande quantidade de moléculas de peróxido de hidrogênio por segundo (Ighodaro; Akinloye, 2018). Esta enzima encontra-se localizada principalmente nos peroxissomos, mas estão ausentes nas mitocôndrias das células de

mamíferos, com exceção dos ratos (Ighodaro; Akiloye, 2018). Assim, nas mitocôndrias, a decomposição do peróxido de hidrogênio é realizada por outra enzima conhecida como glutathione peroxidase (Ighodaro; Akiloye, 2018).

Adicionalmente à produção de radicais livres endógenos durante a coccidiose, estudos têm demonstrado que os animais também apresentam alterações na atividade das enzimas antioxidantes (Georgieva et al., 2006; Bun et al., 2011), bem como redução nos níveis de antioxidantes não enzimáticos como a metionina (Ruff et al., 1976), os carotenoides, vitaminas C e E (Allen e Fetterer, 2002; Koinarski et al., 2006; Georgieva et al., 2011; Jafari et al., 2012). Indicando assim, que os animais desafiados pelas *Eimeria* spp. podem desenvolver um estado de estresse oxidativo em virtude da maior produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, e pela menor capacidade antioxidante.

7. RELAÇÃO DA METIONINA COM A DEFESA ANTIOXIDANTE E O SISTEMA IMUNE

A metionina está entre os diversos componentes nutritivos conhecidos que podem agir como antioxidantes (Levine et al., 1996) e, assim, pode atenuar os efeitos prejudiciais dos radicais livres às células. Isso porque, além de estar envolvida na síntese da glutathione (Wang et al., 1997; Métayer et al., 2008), este aminoácido apresenta efeito antioxidante direto de proteção contra o estresse oxidativo, por ser um dos resíduos mais prontamente oxidados nas proteínas (Levine et al., 2000). Dentre as substâncias oxidantes que direta ou indiretamente atacam a metionina, está a cloramina, peróxido de hidrogênio, ácido hipocloroso, oxigênio, ozônio, peroxinitrito (na ausência de dióxido de carbono) e superóxido (Levine et al., 2000).

A metionina, ao reagir com as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, é oxidada de maneira reversível, formando metionina sulfóxido. A enzima metionina sulfóxido redutase A (MsrA) então, catalisa a reação de redução da metionina sulfóxido a metionina (Weissbach et al., 2005), sendo esse processo dependente da enzima tioredoxina (TRx). Após a redução dos resíduos de metionina nas proteínas, as mesmas podem voltar a reagir com os radicais livres. A enzima tioredoxina é oxidada na reação, e então é reduzida novamente a tioredoxina através da reação catalisada pela enzima tioredoxina redutase (TRxR), à custa de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) (Koháryová e Kollárová, 2008). A partir desse coordenado e complexo ciclo enzimático, pode ocorrer

então à eliminação catalítica das espécies reativas de oxigênio e nitrogênio dependentes de resíduos de metionina (Luo e Levine, 2009). Vale ressaltar que além da oxidação da glutathiona, a metionina sulfóxido é a única modificação de aminoácido que conta com um sistema de reparo enzimático, assim a metionina presente nas proteínas pode fornecer defesa antioxidante direta para a molécula em que se encontra, bem como para toda a célula (Stadtman; Levine, 2003; Luo; Levine, 2009; Nakao et al., 2009).

A resposta metabólica à infecção e lesão tecidual é mediada por uma série de mensageiros secundários e mecanismos de sinalização celular, que oferecem amplo escopo para modulação nutricional (Grimble; Grimble, 1998). A modulação nutricional da resposta imune ocorre em três níveis principais, dentre estes está à alteração do estado redox das células ou por alterar o vigor dos mecanismos de defesa antioxidante, sendo que esta forma de modulação, envolve componentes antioxidantes presentes na dieta e aminoácidos sulfurados como a metionina (Grimble; Grimble, 1998).

A metionina tem demonstrado importância para garantir a saúde intestinal bem como a função imune do tecido, durante o desenvolvimento do animal e durante a inflamação (Ruth; Field, 2013). De acordo com Rubin et al. (2007), a metionina afeta o sistema imunológico, melhorando a resposta imune celular e humoral. Entretanto, o nível de metionina necessário para a resposta imune ideal é maior do que para o crescimento (Tsiagbe et al., 1987; Swain; Johri, 2000; Mirzaaghatabar et al., 2011). Mirzaaghatabar et al. (2011) adicionando 1,2% de metionina nas rações de frangos, observaram maior título de imunoglobulina G (IgG), leucócito total, porcentagem de linfócitos e heterófilos, sugerindo que este nível de adição de metionina induziu maior imunidade humoral, sem afetar o desempenho desses animais. A relação da metionina com o sistema imune possivelmente se dá por meio de alguns de seus metabólitos como a glutathiona (GSH) (Grimble, 2006). Esse metabólito tem importante propriedade imunomoduladora, por meio da defesa antioxidante capaz de proteger o ambiente intestinal dos danos oxidativos durante reações imunológicas, e auxiliando a proliferação de células T (Grimble, 2006). Provavelmente, essa proliferação ocorre por meio da ativação de fatores de transcrição fortemente associados à proliferação celular (por exemplo, o ativador de proteína 1 (AP1)) (Grimble, 2006). Adicionalmente, outro produto do metabolismo da metionina, a cisteína também parece ser terapêutica em estados inflamatórios (Ruth e Field, 2013).

Isso porque menor infiltração de células inflamatórias, danos à cripta e menor permeabilidade intestinal foram observados nos suínos suplementados com cisteína (Kim et al., 2009).

8. DESAFIO POR *Eimeria* spp. E APOPTOSE

A morte celular pode ocorrer por meio de alguns mecanismos biológicos diferentes, dentre estes a apoptose e necrose (Rock; Kono, 2008). A apoptose celular é um mecanismo de morte celular programada, altamente regulado por muitos genes (Metzstein et al., 1998). Esse mecanismo é imprescindível para o desenvolvimento dos animais, sendo reconhecido como parte normal do desenvolvimento e homeostase dos tecidos dos animais, por ser responsável pela manutenção do equilíbrio celular entre proliferação e morte (Vaux; Strasser, 1996; Ramachandran et al., 2000). Este mecanismo de morte é responsável pela eliminação de células danificadas que perderam suas funções, ou as células indesejadas presentes nos tecidos biológicos, para manter assim uma quantidade constante da população celular (Vaux; Strasser, 1996).

A apoptose pode ainda atuar como um importante mecanismo de defesa, por eliminar células danificadas ou infectadas por patógenos intracelulares, o que poderia eliminar o patógeno no estágio inicial da infecção, sem emitir sinal de alarme (Ashida et al., 2011). Outro mecanismo de defesa desse processo seria através da indução de células dendríticas para fagocitar corpos apoptóticos contendo patógenos, o que permitiria que antígenos extracelulares entrassem em contato com o MHC, e subsequentemente, ocorresse à indução de uma resposta imune protetora (Elliott; Ravichandran, 2010; Ashida et al., 2011).

Os principais eventos da apoptose incluem a condensação nuclear, colapso do citoesqueleto, dissolução do envelope nuclear e fragmentação da cromatina (Heussler et al., 2001). Alterações na membrana das células apoptóticas sinalizam células fagocitárias completando seu processo de degradação (Heussler et al., 2001). Uma característica importante da apoptose, é a eliminação da célula morta sem a indução de uma resposta inflamatória (Heussler et al., 2001). A necrose também é um processo de morte celular, entretanto este é um mecanismo de ordem patológica, ligado à perda da integridade das membranas celulares, promovendo o extravasamento de enzimas intracelulares derivadas

dos lisossomos, capazes de digerirem células lesadas (Heussler et al., 2001; Ashida et al., 2011). Dessa forma, esse processo causa a liberação de conteúdo celular que inicia um processo de inflamação, a fim de reparar o tecido danificado (Heussler et al., 2001).

Os mecanismos da apoptose envolvem cascatas de eventos moleculares dependentes de energia (Elmore, 2007). Existem duas principais vias de sinalização da apoptose: a via extrínseca (via dos receptores de morte celular), e a via intrínseca (via das mitocôndrias) (Heussler et al., 2001). Essas vias de sinalização desencadeiam a execução da apoptose, especificamente, por meio da ativação de uma família de proteases de cisteína intracelular, denominadas como caspases (Elmore, 2007). As caspases estão armazenadas nas células como grânulos de zimogênios inativos, e podem ser ativadas por um processo envolvendo geralmente o seu processamento proteolítico (Shi, 2004).

A via extrínseca da apoptose é ativada após o estímulo dos receptores de morte presentes na membrana celular, como por exemplo os receptores da família do fator de necrose tumoral (TNF) (Elmore, 2007). Esses receptores transmitem a sinalização apoptótica externa ao complexo da apoptose, o que resulta na ativação das caspases executoras 3 e 7 (Ashida et al., 2018). A via de apoptose dependente das mitocôndrias (intrínseca) é governada pelas proteínas da família Bcl-2 (Heussler et al., 2001). Os membros dessa família estão divididos em moléculas pró-apoptóticas como, por exemplo, a proteína X associada ao Bcl-2 (BAX), e anti-apoptóticas, incluindo a proteína linfoma de células B 2 (Bcl-2) (Elmore, 2007). Quando um sinal apoptótico é detectado, a BAX transloca-se pelo citoplasma e se adere à membrana mitocondrial externa, liberando o citocromo c dessas organelas (Faria et al., 2006). No citoplasma, o citocromo c irá se ligar ao fator apoptótico de ativação de protease 1 (Apaf-1) ativando-o, para formar o apoptossomo, um complexo proteico multimérico que ativará proteoliticamente a procaspase-9, num processo dependente de energia (Faria et al., 2006; Ashida et al., 2018). Em seguida, a caspase 9 (iniciadora) agora ativada, irá ativar as caspases efetoras da apoptose, incluindo a caspase 3 (Ashida et al., 2018). Por outro lado, a proteína Bcl-2, é uma proteína com função anti-apoptótica (Opferman e Kothari, 2017) que favorece a sobrevivência celular. Essa proteína atua impedindo que o citocromo c escape da mitocôndria, possivelmente pela inibição de proteínas pró-apoptóticas, mediante a formação de heterodímeros com a BAX (Chipuk; Douglas, 2008).

Estudos têm relacionado à perda celular do intestino durante a coccidiose, com o mecanismo de apoptose (Major et al., 2011, Tan et al., 2014; Yan et al., 2015; Abdel-Haleem et al., 2017). Os agentes patogênicos, incluindo as espécies do gênero *Eimeria*, ao penetrarem no intestino e com o desenvolvimento do seu ciclo, acabam promovendo a morte das células, entretanto, ao mesmo tempo, esses agentes são dependentes de células vivas e das suas funções (Leirião et al., 2004). Dessa forma, esses agentes patogênicos desenvolveram mecanismos capazes de permitir o seu desenvolvimento, protegendo-os da morte (Leirião et al., 2004). O estudo de del Cacho et al. (2004) fornece evidências de que as *Eimeria* spp. lançam mão de algumas estratégias para garantir o seu ciclo de vida na célula, sugerindo que possivelmente isso ocorra por meio da ativação da via metabólica do fator de transcrição nuclear NF- κ B, garantindo, assim, a sua sobrevivência intracelular. Em células não estimuladas, o NF- κ B está presente no citoplasma como um complexo citoplasmático com a proteína inibitória específica (I κ B) (Heussler et al., 2001). Quando ocorre um estímulo como a infecção induzida por uma variedade de patógenos, a proteína I κ B é fosforilada, causando a dissociação do complexo NF- κ B-I κ B, com a liberação e a translocação do NF- κ B para o núcleo celular, onde regula a transcrição de vários genes, incluindo aqueles envolvidos na inibição da via da apoptose (Heussler et al., 2001).

Adicionalmente, del Cacho et al. (2004) sugerem que quando necessário as *Eimeria* spp. inibem a via do NF- κ B, a fim de desencadear a apoptose celular para facilitar a sua liberação dos enterócitos permitindo que as mesmas invadam células vizinhas e escapem de células imunológicas (Ashida et al., 2018).

9. POR QUE AVALIAR A SUPLEMENTAÇÃO DE METIONINA (LIVRE OU DIPEPTÍDEO) EM DIETAS DE FRANGOS DE CORTE EM SITUAÇÕES DE DESAFIO POR *Eimeria* spp.?

Como a coccidiose é reconhecida mundialmente na indústria avícola como uma doença entérica, que promove considerável redução no desempenho produtivo do animal, inúmeras estratégias de controle têm sido utilizadas no combate da doença (Dalloul; Lillehoj, 2006; Lillehoj et al., 2011). Uma dessas estratégias envolve o uso de compostos anticoccidianos que previnem o crescimento e replicação dos protozoários no hospedeiro,

ou até mesmo promovem a sua destruição (Quiroz-Castañeda; Dantán-González, 2015). Além disso, vacinas têm sido utilizadas na prevenção da doença, e isso adicionalmente as perdas produtivas, resulta em grande perda econômica para a indústria de frangos (Dalloul; Lillehoj, 2006; Lillehoj et al., 2011).

Como a reação imune é específica para cada espécie de *Eimeria*, as vacinas anticoccidianas não são totalmente eficazes, principalmente porque a distribuição das *Eimeria* spp. pode variar entre e dentro das explorações avícolas (Quiroz-Castañeda e Dantán-González, 2015). Adicionalmente, a resistência das aves aos agentes anticoccidianos, tem direcionado a busca de produtos naturais com atividade anticoccidiana eficiente (Abbas et al., 2011). Esses compostos naturais (por exemplo: óleos essenciais, extrato herbal e probióticos) são utilizados como suplementos dietéticos, apresentando efeitos variados que incluem a estimulação do sistema imune, atividades anti-inflamatória e antioxidante (Abbas et al., 2012; Quiroz-Castañeda; Dantán-González, 2015). Arab et al. (2006) avaliaram os efeitos anticoccidianos da artemisinina em frangos desafiados por *Eimeria* spp. Esses autores demonstraram redução significativa na produção de oocistos por grama de fezes dos animais desafiados, concluindo que o extrato desta planta pode reduzir a infecção por coccidiose em frangos de corte. Além disso, estudos têm demonstrado que alguns aminoácidos podem atenuar os danos celulares causados pelo desafio por *Eimeria* spp. sugerindo um efeito trófico desses aminoácidos no epitélio intestinal (Sakamoto et al., 2014; Tan et al., 2014; Luquetti et al., 2016; Fernandes et al., 2018).

Assim, a partir das funções conhecidas da metionina em frangos de corte (promoção do crescimento e ação antioxidante), e comprovadas pelo nosso grupo de pesquisa (Del Vesco et al., 2015a, b), e sobre a hipótese de que os transportadores de dipeptídeos são menos afetados por problemas de agressões à mucosa intestinal, comparado com os transportadores para aminoácidos livres, nosso objetivo foi investigar se a metionina na sua forma livre e de dipeptídeo poderia atenuar os efeitos prejudiciais da infecção por *Eimeria* spp. em frangos de corte. Vale ressaltar que este é o primeiro trabalho utilizando o dipeptídeo de metionina em frangos de corte desafiados por *Eimeria* spp.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A coccidiose aviária permanece como uma das principais enfermidades que afetam a produção de frangos de corte em todo o mundo, sendo responsável por importantes prejuízos econômicos decorrentes da redução do desempenho zootécnico, comprometimento da saúde intestinal e aumento dos custos com prevenção e controle. As infecções causadas por diferentes espécies de *Eimeria spp.* promovem alterações estruturais e funcionais na mucosa intestinal, comprometendo os processos de digestão e absorção de nutrientes, além de favorecerem a ocorrência de infecções secundárias.

A integridade intestinal constitui um dos principais fatores determinantes para o adequado aproveitamento dos nutrientes e para a expressão do potencial produtivo das aves. Nesse contexto, o entendimento dos mecanismos envolvidos na renovação celular, na manutenção da barreira intestinal, na produção de muco e nos sistemas de transporte de aminoácidos e peptídeos torna-se fundamental para compreender os efeitos causados pela coccidiose sobre o organismo animal.

Além dos danos diretos ao epitélio intestinal, a infecção por *Eimeria spp.* desencadeia respostas inflamatórias e alterações metabólicas que elevam a demanda energética do organismo, desviando nutrientes que poderiam ser utilizados para crescimento e produção. Dessa forma, estratégias nutricionais capazes de minimizar esses impactos têm despertado crescente interesse científico e produtivo.

Entre essas estratégias, destaca-se a suplementação de aminoácidos essenciais, especialmente a metionina, devido à sua importância para o crescimento, manutenção da integridade intestinal, resposta imune e sistema antioxidante. O avanço do conhecimento sobre diferentes formas de suplementação, incluindo aminoácidos fornecidos como dipeptídeos, abre novas perspectivas para melhorar a eficiência de absorção e utilização dos nutrientes, principalmente em situações de desafio sanitário.

Por fim, o aprofundamento das pesquisas relacionadas à interação entre nutrição, saúde intestinal e resposta às infecções por *Eimeria spp.* contribuirá para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes e sustentáveis para a avicultura moderna. A compreensão desses mecanismos representa um importante passo para reduzir os impactos da coccidiose, promover o bem-estar animal e aumentar a eficiência produtiva dos sistemas de criação.

REFERÊNCIAS

- Abbas, A. K.; Lichtman, A. H. e Pillai, S. 2011. Imunologia celular e molecular. 7^a ed. Elsevier, Rio de Janeiro.
- Abbas, R. Z.; Colwell, D. D. e Gilleard, J. 2012. Botanicals: an alternative approach for the control of avian coccidiosis. *Worlds Poult Sci J.* 68:203-215. doi:10.1017/S0043933912000268.
- Abbas, R. Z.; Iqbal, Z.; Blake, D.; Khan, M. N. e Saleemi, M. K. 2011. Anticoccidial drug resistance in fowl coccidia: The state of play revisited. *World's Poultry Science Journal* 67:337-350.
- Abdel-Haleem, H. M.; Aboelhadid, S. M.; Sakran, T.; El-Shahawy, G.; El-Fayoumi, H.; Al-Quraishy, S. e Abdel-Baki, A. S. 2017. Gene expression, oxidative stress and apoptotic changes in rabbit ileum experimentally infected with *Eimeria intestinalis*. *Folia Parasitologica* 64:1-7.
- ABPA. 2026. Associação Brasileira de Proteína Animal. Relatório anual 2026. Brasil. Disponível em: <https://abpa-br.org/wp-content/uploads/2026/04/relatorio_ABPA-2804_DIGITAL.pdf> Acessado em 20/05/2026.
- Adibi, S. A. 2003. Regulation of expression of the intestinal oligopeptide transporter (Pept-1) in health and disease. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 285:G779-G788.
- Agu, R.; Cowley, E.; Shao, D.; Macdonald, C.; Kirkpatrick, D.; Renton, K. e Massoud, E. 2011. Proton-coupled oligopeptide transporter (POT) family expression in human nasal epithelium and their drug transport potential. *Molecular pharmaceutics* 8:664-672.
- Ahmad, R.; Yu, Y. H.; Hua, K. F.; Chen, W. J.; Zaborski, D.; Dybus, A.; Hsiao, F. S.; Cheng, Y. H. 2024. Management and control of coccidiosis in poultry - A review. *Animal Bioscience* 37:1-15.
- Allen, P. C. 1987. Physiological Responses of chicken gut tissue to coccidial infection: Comparative effects of *Eimeria acervulina* and *Eimeria mitis* on mucosal mass, carotenoid content, and brush border enzyme activity. *Poultry Science* 66:1306-1315.
- Allen, P. C. 1997. Production of free radical species during *Eimeria maxima* infections in chickens. *Poultry Science* 76:814-821.
- Allen, P. C. 1999. Effects of daily oral doses of L-Arginine on coccidiosis infections in chickens. *Poultry Science* 78:1506-1509.
- Allen, P. C. e Fetterer, R. H. 2000. Effect of *Eimeria acervulina* infections on plasma L-arginine. *Poultry Science* 79:1414-1417.
- Allen, P. C. e Fetterer, R. H. 2002. Interaction of dietary vitamin E with *Eimeria maxima* infections in chickens. *Poultry Science* 81:41-48.
- Allen, P. C. e Fetterer, R. H. 2002. Recent advances in biology and immunobiology of *Eimeria* species and in diagnosis and control of infection with these coccidian parasites of poultry. *Clinical Microbiology Reviews* 15:58-65.
- Alpers, D. H. 2000. Is glutamine a unique fuel for small intestinal cells?. *Current opinion in gastroenterology* 16:155-159.
- Arab, H. A.; Rahbari, S.; Rassouli, A.; Moslemi, M. H. e Khosravirad, F. 2006. Determination of artemisinin in *Artemisia sieberi* and anticoccidial effects of the plant extract in broiler chickens. *Tropical animal health and production* 38:497-503.

- Arackal, B. 2016. Small intestine. Disponível em: <https://www.slideshare.net/brissomathewarackal/small-intestine-66619485>. Acessado em: 20 mar, 2019.
- Arendt, M. K.; Sand, J. M.; Marcone, T. M. e Cook, M. E. 2016. Interleukin-10 neutralizing antibody for detection of intestinal luminal levels and as a dietary additive in *Eimeria* challenged broiler chicks. *Poultry Science* 95:430-438.
- Artoni, S. M. B.; Nakaghi, L. S.; Borges, L. L. e Macari, M. 2014. Sistema digestório das aves. p. 1-17. In: *Nutrição de não ruminantes*. 1ª ed. Sakomura, N. K.; Silva, J. H. V.; Costa, F. G. P.; Fernandes, J. B. K e Hauschild, L., ed., Funep, Jaboticabal.
- Asahi, M.; Fujii, J.; Suzuki, K.; Seo, H. G.; Kuzuya, T.; Hori, M.; Tada, M.; Fujii, S. e Taniguchi, N. 1995. Inactivation of glutathione peroxidase by nitric oxide. Implication for cytotoxicity. *The Journal of biological chemistry* 270:21035-21039.
- Ashida, H.; Mimuro, H.; Ogawa, M.; Kobayashi, T.; Sanada, T.; Kim, M. e Sasakawa, C. 2011. Cell death and infection: a double-edged sword for host and pathogen survival. *The Journal of Cell Biology* 195:931-942.
- Awad, W. A.; Hess, C. e Hess, M. 2017. Enteric pathogens and their toxin-induced disruption of the intestinal barrier through alteration of tight junctions in chickens. *Toxins (Basel)* 9:1-22.
- Baião, N. C. e Lara, L. J. C. 2005. Oil and fat in broiler nutrition. *Brazilian Journal of Poultry Science* 7:129-141.
- Bala, P. A.; Foster, J.; Carvelli, L. e Henry, K. L. 2013. SLC6 Transporters: structure, function, regulation, disease association and therapeutics. *Molecular Aspects of Medicine* 34:197-219.
- Barbot, L.; Windsor, E.; Rome, S.; Tricottet, V.; Reynès, M.; Topouchian, A.; Huneau, J. F.; Gobert, J. G.; Tomé, D. e Kapel, N. 2003. Intestinal peptide transporter PepT1 is over-expressed during acute cryptosporidiosis in suckling rats as a result of both malnutrition and experimental parasite infection. *Parasitology Research* 89:364-370.
- Bar-Shira, E.; Sklan, D. e Friedman, A. 2003. Establishment of immune competence in the avian GALT during the immediate post-hatch period. *Developmental and Comparative Immunology* 27:147-157.
- Bauer, A. J. 2008. Mentation on the immunological modulation of gastrointestinal motility. *Neurogastroenterol Motil* 20:81-90.
- Beckman, J. S.; Beckman, T. W.; Chen, J.; Marshall, P. A. e Freeman, B. A. 1990. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87:1620-1624.
- Befus, A. D.; Johnston, N.; Leslie, G. A. e Bienenstock, J. 1980. Gut-associated lymphoid tissue in the chicken. *The Journal of Immunology* 125:2626-2632.
- Berlett, B. S. e Stadtman, E. R. 1997. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *The Journal of Biological Chemistry* 272:20313-20316.
- Bertechini, A. G. 2012. *Nutrição de monogástricos*. 2ª ed. UFLA, Lavras.
- Bist, R. B.; Wang, D.; Chai, L.; Xiong Y. 2026. Precision farming technologies for monitoring livestock and poultry. *AgriEngineering* 8:64.
- Bröer, A.; Juelich, T.; Vanslambrouck, J. M.; Tietze, N.; Solomon, P. S.; Holst, J.; Bailey, C. G.; Rasko, J. E. J. e Bröer, S. 2011. Impaired nutrient signaling and body weight control in a NA⁺ neutral amino acid cotransporter (SLC6A19)-deficient mouse. *The Journal of biological chemistry* 286:26638-26651.

- Bröer, A.; Klingel, K.; Kowalczyk, S.; Rasko, J. E. J.; Cavanaugh, J. e Bröer, S. 2004. Molecular cloning of mouse amino acid transport system b0, a neutral amino acid transporter related to Hartnup disorder. *The Journal of Biological Chemistry* 279:24467-24476.
- Bröer, S. 2002. Adaptation of plasma membrane amino acid transport mechanisms to physiological demands. *Pflügers Archiv: European journal of physiology* 444:457-466.
- Bröer, S. 2008. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiological reviews* 88:249-286.
- Bröer, S. 2009. The role of the neutral amino acid transporter B0AT1 (SLC6A19) in Hartnup disorder and protein nutrition. *IUBMB life* 61:591-599.
- Bröer, S. e Bröer, A. 2017. Amino acid homeostasis and signalling in mammalian cells and organisms. *The Biochemical Journal* 474:1935-1963.
- Bröer, S. e Palacín, M. 2011. The role of amino acid transporters in inherited and acquired diseases. *The Biochemical Journal* 436:193-211.
- Brosnan, J. T. e Brosnan, M. E. 2006. The sulfur-containing amino acids: An overview. *The Journal of Nutrition* 136:1636S–1640S.
- Brown, G. C. 1995. Reversible binding and inhibition of catalase by nitric oxide. *European journal of biochemistry/FEBS* 232:188-191.
- Bun, S. D.; Guo, Y. M.; Guo, F. C.; Ji, F. J. e Cao, H. 2011. Influence of organic zinc supplementation on the antioxidant status and immune responses of broilers challenged with *Eimeria tenella*. *Poultry Science* 90:1220-1226.
- Caldwell, D. J.; Danforth, H. D.; Morris, B. C.; Ameiss, K. A e McElroy, A. P. 2004. Participation of the intestinal epithelium and mast cells in local mucosal immune responses in commercial poultry. *Poultry Science* 83:591-599.
- Camargo, S. M. R.; Singer, D.; Makrides, V.; Huggel, K.; Pos, K. M.; Wagner, C. A.; Kuba, K.; Danilczyk, U.; Skovby, F.; Kleta, R.; Penninger, J. M. e Verrey, F. 2009. Tissue-specific amino acid transporter partners ACE2 and collectrin differentially interact with Hartnup mutations. *Gastroenterology* 136:872-882.
- Cao, K-X.; Deng, Z-C.; Li, S-J.; Yi, D.; He, X.; Yang, X-J.; Guo, Y-M.; Sun, L-H. 2024. Poultry nutrition: achievement, challenge, and strategy. *The Journal of Nutrition* 154:3554-3565.
- Chapman, H. D. 2014. Milestones in avian coccidiosis research: A review. *Poultry Science* 93:501-511.
- Chen, H.; Pan, YX.; Wong, E. A.; Bloomquist, J. R. e Webb, K. E. Jr. 2002. Molecular cloning and functional expression of a chicken intestinal peptide transporter (cPepT1) in *Xenopus* oocytes and chinese hamster ovary cells. *The Journal of Nutrition* 132:387-393.
- Chen, H.; Wong, E. A. e Webb, K. E. Jr. 1999. Tissue distribution of a peptide transporter mRNA in sheep, dairy cows, pigs, and chickens. *Journal of Animal Science* 77:1277-1283.
- Chen, Q.; Dai, W.; Sun, Y.; Zhao, F.; Liu, J. e Liu, H. 2018. Methionine partially replaced by methionyl-methionine dipeptide improves reproductive performance over methionine alone in methionine-deficient mice. *Nutrients* 10:1-14.
- Chen, J.; Tellez, G.; Richards, J. D. e Escobar, J. 2015. Identification of potential biomarkers for gut barrier failure in broiler chickens. *Frontier in Veterinary Science* 2:1-14.

- Chipuk, J. E. e Green, D. R. 2008. How do BCL-2 proteins induce mitochondrial outer membrane permeabilization?. *Trends in Cell Biology*, 18:157-164.
- Choi, J.; Lee, J.; Kim, W. K. 2025. Changes in gene and protein expression related to feed intake and thermoregulation in broilers challenged with different doses of mixed *Eimeria* spp. *Poultry Science* 104:105481.
- Closs, E. I.; Boissel, J. P.; Habermeier, A. e Rotmann, A. 2006. Structure and function of cationic amino acid transporters (CATs). *The Journal of Membrane Biology* 213:67-77.
- Cooper, G. M. 2000. *The cell: A molecular approach*. 2ª ed., Sunderland (MA), Sinauer Associates.
- Corfield, A. P.; Carroll, D.; Myerscough, N. e Probert, C. S. 2001. Mucins in the gastrointestinal tract in health and disease. *Frontiers in bioscience* 6:1321-1357.
- Costa, F. G. P.; Silva, J. H. V.; Goulart, C. C.; Nogueira, E. T. e Sá, L. M. 2014. Exigências de aminoácidos para aves. p. 241-261. In: *Nutrição de não ruminantes*. Sakomura, N. K.; Silva, J. H. V.; Costa, F. G. P.; Fernandes, J. B. K. e Hauschild, L., ed. Funep, Jaboticabal.
- Dabrowski, K.; Lee, K. J. e Rinchard, J. 2003. The smallest vertebrate, teleost fish, can utilize synthetic dipeptide-based diets. *The Journal of Nutrition* 133:4225-4229.
- Dabrowski, K.; Terjesen, B. F.; Zhang, Y.; Phang, J. M. e Lee, K.-J. 2005. A concept of dietary dipeptides: a step to resolve the problem of amino acid availability in the early life of vertebrates. *The Journal of Experimental Biology* 208:2885-2894.
- Dalloul, R. A e Lillehoj, H. S. 2006. Poultry coccidiosis: recent advancements in control measures and vaccine development. *Expert review of vaccines* 5:143-163.
- Dalloul, R. A. e Lillehoj, H. S. 2005. Recent advances in immunomodulation and vaccination strategies against coccidiosis. *Avian Diseases* 49:1-8.
- Daniel, H. 2004. Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport. *Annual review of physiology* 66:361-384.
- Daniel, H. e Kottra, G. 2004. The proton oligopeptide cotransporter family SLC15 in physiology and pharmacology. *Pflügers Archiv: European journal of physiology* 447:610-618.
- del Cacho, E.; Gallego, M.; López-Bernad, F.; Quílez, J. e Sánchez-Acedo, C. 2004. Expression of anti-apoptotic factors in cells parasitized by second-generation schizonts of *Eimeria tenella* and *Eimeria necatrix*. *Veterinary Parasitology* 125:287-300.
- Del Vesco, A. P.; Gasparino, E.; Grieser, D. O.; Zancanela, V.; Soares, M. A. M. e Oliveira-Neto A. R. 2015b. Effects of methionine supplementation on the expression of oxidative stress-related genes in acute heat stress-exposed broilers. *British Journal of Nutrition* 113:549-559.
- Del Vesco, A. P.; Gasparino, E.; Grieser, D. O.; Zancanela, V.; Voltolini, D. M.; Khatlab, A. S.; Guimarães, S. E. F.; Soares, M. A. M. e Oliveira-Neto, A. R. 2015a. Effects of methionine supplementation on the expression of protein deposition-related genes in acute heat stress-exposed broilers. *PLoS ONE* 10:1-10.
- Denbow, D. M. 1994. Peripheral regulation of food intake in poultry. *The Journal of Nutrition* 124:1349S-1354S.
- Deplancke, B. e Gaskins H. R. 2001. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *The American journal of clinical nutrition* 73:1131S:1141S.

- Dharmani, P.; Srivastava, V.; Kisson-Singh, V. e Chadee, K. 2009. Role of intestinal mucins in innate host defense mechanisms against pathogens. *Journal of innate immunity* 1:123-135.
- Dusse, L. M.; Vieira, L. M e Carvalho, M. G. 2003. Revisão sobre óxido nítrico. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 39:343-350.
- Elliott, M. R. e Ravichandran, K. S. 2010. Clearance of apoptotic cells: implications in health and disease. *The Journal of Cell Biology* 189:1059-1070.
- Elmore, S. 2007. Apoptosis: A review of programmed cell death. *Toxicologic pathology* 35:495-516.
- Elphick, D. A.; Mahida, Y. R. 2005. Paneth cells: their role in innate immunity and inflammatory disease. *Gut* 54:1802-1809.
- Eurell, J. A. e Frappier, B. L. 2012. *Histologia veterinária de Dellmann*. 6ª ed. Manole, São Paulo.
- Fang, Y. Z.; Yang, S. e Wu, G. 2002. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 18:872-879.
- Fairweather, S. J.; Bröer, A.; Subramanian, N.; Tumer, E.; Cheng, Q.; Schmoll, D.; O'Mara, M. L. e Bröer, S. 2015. Molecular basis for the interaction of the mammalian amino acid transporters B⁰AT1 and B⁰AT3 with their ancillary protein collectrin. *The Journal of Biological Chemistry* 290:24308-24325.
- Faria, M. H. G.; Patrocínio, R. M. S. V.; Filho, M. O. M. e Rabenhorst, S. H. B. 2006. Expressão das proteínas BCL-2 e BAX em tumores astrocíticos humanos. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 42:271-278.
- Feng, T.; Cong, Y.; Alexander, K. e Elson, C. O. 2012. Regulation of Toll-like receptor 5 gene expression and function on mucosal dendritic cells. *PLoS One* 7:1-9.
- Fernandes, J. I. M.; Murakami, A. E.; Rorig, A.; Bordignon, H. L. F.; Ribeiro, M. V.; Kaneko, I. N. e Santos, T. C. 2018. Effect of dietary glutamine supplementation associated with threonine levels in the intestinal mucosa of broilers challenged with *Eimeria* sp. from 22 to 42 days of age. *Semina: Ciências Agrárias* 39:1239-1254.
- Fernando, M. A. e McCraw, B. M. 1973. Mucosal morphology and cellular renewal in the intestine of chickens following a single infection of *Eimeria acervulina*. *The Journal of Parasitology* 59:493-501.
- Flores, R. A.; Fletcher, P. L. C.; Son, K-Y.; Min, W. 2026. Insights into non-antibiotic alternative and emerging control strategies for chicken coccidiosis. *Animals* 16:348.
- Foltz, M.; van der Pijl, P. C. e Duchateau, G. S. 2010. Current in vitro testing of bioactive peptides is not valuable. *The Journal of Nutrition* 140:117-118.
- Forder, R. E.; Nattrass, G. S.; Geier, M. S.; Hughes, R. J. e Hynd, P. I. 2012. Quantitative analyses of genes associated with mucin synthesis of broiler chickens with induced necrotic enteritis. *Poultry Science* 91:1335-1341.
- Freitas, F. L. C. 2014. Metabolic alterations in broiler chickens experimentally infected with sporulated oocysts of *Eimeria maxima*. *Brazilian journal of veterinary parasitology* 23:309-314.
- Frenhani, P. B. e Burini, R. C. 1999. Mecanismos de absorção de aminoácidos e oligopeptídios. Controle e implicações na dietoterapia humana. *Arquivos de Gastroenterologia* 36:227-237.
- Furlan, R. L. e Macari, M. 2002. Lipídios: digestão e absorção. p. 143-148. In: *Fisiologia aviária aplicada a frangos de corte*. 1ª ed. Macari, M.; Furlan, R. L. e Gonzales E. ed., Funep/Unesp, Jaboticabal.

- Ganapathy, V. e Leibach, F. H. 1985. Is intestinal peptide transport energized by a proton gradient?. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 249:G153-G160.
- Gazzinelli, R. T. e Denkers, E. Y. 2006. Protozoan encounters with Toll-like receptor signalling pathways: implications for host parasitism. *Nature reviews. Immunology* 6:895-906
- Gebert, A.; Rothkötter, H. J. e Pabst, R. 1996. M Cells in Peyer's patches of the intestine. *International Review of Cytology* 167:91-159.
- Georgieva, N. V.; Gabrashanska, M.; Koinarski, V. e Ermidou-Pol, S. 2011. Antioxidant status in *Eimeria acervulina* infected chickens after dietary selenium treatment. *Trace Elements and Electrolytes* 28:42-48.
- Georgieva, N. V.; Koinarski, V. e Gadjeva, V. 2006. Antioxidant status during the course of *Eimeria tenella* infection in broiler chickens. *The Veterinary Journal* 172:488-492.
- Gilbert, E. R.; Li, H.; Emmerson, D. A.; Webb, K. E. Jr. e Wong, E. A. 2007. Developmental regulation of nutrient transporter and enzyme mRNA abundance in the small intestine of broilers. *Poultry Science* 86:1739-1753.
- Gilbert, E. R.; Wong, E. A. e Webb, K. E. Jr. 2008. Board-invited review: Peptide absorption and utilization: Implications for animal nutrition and health. *Journal of Animal Science* 86:2135-2155.
- Grimble, R. F. 2006. The effects of sulfur amino acid intake on immune function in humans. *The Journal of Nutrition* 136:1660S-1665S.
- Grimble, R. F. e Grimble, G. K. 1998. Immunonutrition: Role of sulfur amino acids, related amino acids, and polyamines. *Nutrition* 14:605-610.
- Gruys, E.; Toussaint, M. J. M.; Niewold, T. A. e Koopmans, S. J. 2005. Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University. Science* 6:1045-1056.
- Guetg, A.; Mariotta, L.; Bock, L.; Herzog, B.; Fingerhut, R.; Camargo, S. M. R. e Verrey, F. 2015. Essential amino acid transporter Lat4 (Slc43a2) is required for mouse development. *The Journal of physiology* 593:1273-1289.
- Guyton, A. C. e Hall, J. E. 2006. *Tratado de Fisiologia Médica*. 11ª ed. Elsevier, Rio de Janeiro.
- Györke, A.; Kalmár, Z.; Pop, L. M. e Şuteu, O. S. 2016. The economic impact of infection with *Eimeria* spp. in broiler farms from Romania. *Revista Brasileira de Zootecnia* 45:273-280.
- Habib, S. e Ali, A. 2011. Biochemistry of nitric oxide. *Indian journal of clinical biochemistry* 26:3-17.
- Halliwell, B. 1994. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?. *Lancet* 344:721-724.
- Hatzoglou, M.; Fernandez, J. e Yaman, I. 2004. Regulation of cationic amino acid transport: The story of the CAT-1 transporter. *Annual review of nutrition* 24:377-399.
- Hermier, D. 1997. Lipoprotein metabolism and fattening in poultry. *The Journal of Nutrition* 127:805S-808S.
- Heussler, V. T.; KuÈenzi, P. e Rottenberg, S. 2001. Inhibition of apoptosis by intracellular protozoan parasites. *International Journal for Parasitology* 31:1166-1176.
- Hirst, B. H. 1993. Dietary regulation of intestinal nutrient carriers. *Proceedings of the Nutrition Society* 52:315-324.

- Hong, Y. H.; Lillehoj, H. S.; Lee, S. H.; Dalloul, R. A. e Lillehoj, E. P. 2006. Analysis of chicken cytokine and chemokine gene expression following *Eimeria acervulina* and *Eimeria tenella* infections. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 114:209-223.
- Hu, K.; Johnson, J.; Florens, L.; Fraunholz, M.; Suravajjala, S.; DiLullo, C.; Yates, J.; Roos, D. S. e Murray, J. M. 2006. Cytoskeletal components of an invasion machine--the apical complex of *Toxoplasma gondii*. *PLoS Pathogens* 2:0121-0138.
- Hu, Y.; Smith, D. E.; Ma, K.; Jappar, D.; Thomas, W. e Hillgren, K. M. 2008. Targeted disruption of peptide transporter *Pept1* gene in mice significantly reduces dipeptide absorption in intestine. *Molecular pharmaceutics* 5:1122-1130.
- Humphrey, B. D.; Stephensen, C. B.; Calvert, C. C. e Klasing, K. C. 2004. Glucose and cationic amino acid transporter expression in growing chickens (*Gallus gallus domesticus*). *Comparative biochemistry and physiology. Part A, Molecular & integrative physiology* 138:515-525.
- Hyde, R.; Taylor, P. M. e Hundal, H. S. 2003. Amino acid transporters: roles in amino acid sensing and signalling in animal cells. *The Biochemical Journal* 373:1-18.
- Ighodaro, O. M. e Akinloye, O. A. 2018. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine* 54:287-293.
- Iqbal, M.; Philbin, V. J. e Smith, A. L. 2005. Expression patterns of chicken Toll-like receptor mRNA in tissues, immune cell subsets and cell lines. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 104:117-127.
- Jafari, R. A.; Kiani, R.; Shahriyari, A.; Asadi, F. e Hamidi-Nejat, H. 2012. Effect of dietary vitamin E on *Eimeria tenella*-induced oxidative stress in broiler chickens. *African Journal of Biotechnology* 11:9265-9.
- Jando, J.; Camargo, S. M. R.; Herzog, B. e Verrey, F. 2017. Expression and regulation of the neutral amino acid transporter B⁰AT1 in rat small intestine. *PLoS ONE* 12:1-22.
- Junqueira, L. C. e Carneiro, J. 2017. *Histologia básica: texto e atlas*. 13^a ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Kamat, J. P. 2006. Peroxynitrite: a potent oxidizing and nitrating agent. *Indian Journal of Experimental Biology* 44:436-447.
- Khatlab, A. S.; Del Vesco, A. P.; Oliveira Neto, A. R.; Almeida, F. L. A.; Gasparino, E. 2019. Dietary supplementation with free methionine or methionine dipeptide improves environment intestinal of broilers challenged with *Eimeria* spp. *Journal of Animal Science* 97:4746-4760.
- Kiela, P. R. e Ghishan, F. K. 2016. Physiology of Intestinal Absorption and Secretion. *Best practice & research. Clinical gastroenterology* 30:145-159.
- Kim, C. J.; Kovacs-Nolan, J.; Yang, C.; Archbold, T.; Fan, M. Z. e Mine, Y. 2009. L-cysteine supplementation attenuates local inflammation and restores gut homeostasis in a porcine model of colitis. *Biochimica et Biophysica Acta* 1790:1161-1169.
- Kim, Y. S. e Ho, S. B. 2010. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Current gastroenterology reports* 12:319-330.
- Kitessa, S. M.; Nattrass, G. S.; Forder, R. E.; McGrice, H. A.; Wu, S. B. e Hughes, R. J. 2014. Mucin gene mRNA levels in broilers challenged with *Eimeria* and/or *Clostridium perfringens*. *Avian Diseases* 58:408-414.

- Kleta, R.; Romeo, E.; Ristic, Z.; Ohura, T.; Stuart, C.; Arcos-Burgos, M.; Dave, M. H.; Wagner, C. A.; Camargo, S. R.; Inoue, S.; Matsuura, N.; Helip-Wooley, A.; Bockenauer, D.; Warth, R.; Bernardini, I.; Visser, G.; Eggermann, T.; Lee, P.; Chairoungdua, A.; Jutabha, P.; Babu, E.; Nilwarangkoon, S.; Anzai, N.; Kanai, Y.; Verrey, F.; Gahl, W. A. e Koizumi, A. Mutations in SLC6A19, encoding B⁰AT1, cause Hartnup disorder. *Nature genetics* 36:999-1002.
- Kodera, T.; Hara, H.; Nishimori, Y. e Nio, N. 2006. Amino acid absorption in portal blood after duodenal infusions of a soy protein hydrolysate prepared by a novel soybean protease D3. *Journal of Food Science* 71:S517-S525.
- Kogut, M. H.; Iqbal, M.; He, H.; Philbin, V.; Kaiser, P. e Smith, A. 2005. Expression and function of Toll-like receptors in chicken heterophils. *Developmental and comparative immunology* 29:791-807.
- Koháryová, M. e Kollárová, M. 2008. Oxidative stress and thioredoxin system. *General physiology and biophysics* 27:71-84.
- Koinarski, V.; Georgieva, N.; Gadjeva, N. e Petkov, P. 2005. Antioxidant status of broiler chickens, infected with *Eimeria acervulina*. *Revue de Médecine Vétérinaire* 156:498-502.
- Krehbiel, C. R. e Matthews, J. C. 2003. Absorption of amino acids and peptides. p. 41-70. In: *Amino acids in animal nutrition*. 2^a ed. D'Mello, J. P. F., ed. CABI Publishing, Wallingford.
- Krogdahl, A. 1985. Digestion and absorption of lipids in poultry. *The Journal of nutrition* 115:675-685.
- Kuss, F. 2005. Agentes oxidantes e antioxidantes. Seminário apresentado na disciplina bioquímica do tecido animal, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul em 2005.
- Lang, T.; Hansson, G. C. e Samuelsson, T. 2006. An inventory of mucin genes in the chicken genome shows that the mucin domain of Muc13 is encoded by multiple exons and that ovomucin is part of a locus of related gel-forming mucins. *BMC Genomics*. 7:1-10.
- Latorre, R.; Sternini, C.; De Giorgio, R. e Greenwood-Van Meerveld, B. 2016. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication. *Neurogastroenterol Motil* 28:620-630.
- Leirião, P.; Rodrigues, C. D.; Albuquerque, S. S. e Mota, M. M. 2004. Survival of protozoan intracellular parasites in host cells. *EMBO reports* 5:1142-1147.
- Lemme, A.; Hoehler, D.; Brennan, J. J. e Mannion, P. F. 2002. Relative effectiveness of methionine hydroxy analog compared to DL-Methionine in broiler chickens. *Poultry Science* 81:838-845.
- Levine, R. L.; Moskovitz, J. e Stadtman, E. R. 2000. Oxidation of methionine in proteins: roles in antioxidant defense and cellular regulation. *IUBMB Life* 50:301-307.
- Levine, R. L.; Mosoni, L.; Berlett, B. S. e Stadtman, E. R. 1996. Methionine residues as endogenous antioxidants in proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93:15036-40.
- Lillehoj, H. S. 1987. Effects of immunosuppression on avian coccidiosis: cyclosporin a but not hormonal bursectomy abrogates host protective immunity. *Infection and Immunity* 55:1616-1621.

- Lillehoj, H. S. e Chung, K. S. 1992. Postnatal development of T-lymphocyte subpopulations in the intestinal intraepithelium and lamina propria in chickens. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 31:347-360.
- Lillehoj, H. S. e Lillehoj, E. P. 2000. Avian coccidiosis. A review of acquired intestinal immunity and vaccination strategies. *Avian Diseases* 44:408-425.
- Lillehoj, H. S. e Trout, J. M. 1996. Avian gut-associated lymphoid tissues and intestinal immune responses to eimeria parasites. *Clinical Microbiology Reviews* 9:349-360.
- Lillehoj, H. S. e Trout, J. M. 1993. Coccidia: A review of recent advances on immunity and vaccine development. *Avian Pathology* 22:3-31.
- Lillehoj, H. S.; Lee, S. H.; Jang, S. I.; Kim, D. K. e Lee, K. W. 2011. Recent progress in understanding host mucosal response to avian coccidiosis and development of alternative strategies to mitigate the use of antibiotics in poultry production. *Korean Journal of Poultry Science* 3:275-284.
- Lillehoj, H. S.; Min, W. e Dalloul, R. A. 2004. Recent progress on the cytokine regulation of intestinal immune responses to *Eimeria*. *Poultry Science* 83:611-623.
- Luo, S. e Levine, R. L. 2009. Methionine in proteins defends against oxidative stress. *FASEB Journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 23:464-472.
- Luquetti, B. C.; Alarcon, M. F. F.; Lunedo, R.; Campos, D. M. B.; Furlan, R. L. e Macari, M. 2015. Effects of glutamine on performance and intestinal mucosa morphometry of broiler chickens vaccinated against coccidiosis. *Scientia Agricola* 73:322-327.
- Mabbott, N. A.; Donaldson, D. S.; Ohno, H.; Williams, I. R. e Mahajan, A. 2013. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal Immunology* 6:666-677.
- Maiorka, A. 2004. Impacto da saúde intestinal na produtividade avícola. p.119-129. In: V Simpósio Brasil Sul de Avicultura, Santa Catarina.
- Major, J. R. Jr. e Ruff, M. D. 1978. Disaccharidase activity in the intestinal tissue of broilers infected with coccidia. *The Journal of Parasitology* 64:706-711.
- Major, P.; Tóth, S.; Goldová, M.; Révajová, V.; Kožárová, I.; Levkut, M.; Mojžišová, J.; Hisira, V. e Mihok, T. 2011. Dynamic of apoptosis of cells in duodenal villi infected with *Eimeria acervulina* in broiler chickens. *Biologia* 66:696-700.
- Mamauag, R. E. P.; Gao, J.; Nguyen, B. T. e Ragaza, J. A. 2012. Supplementations of DL-Methionine and methionine dipeptide in diets are effective for the development and growth of larvae and juvenile Red Sea Bream, *Pagrus major*. *Journal of the World Aquaculture Society* 43:362-374.
- Martins, J. M. S.; Litz, F. H.; Castilhano, H.; Campos, D. F.; Taveira, R. Z. e Neto, O. J. S. 2012. Melhoramento genético de frangos de corte. *PUBVET, Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia* 6:1-20.
- Martínez, Y.; Xue Li, X.; Liu, G.; Bin, P.; Yan, W.; Más, D.; Valdivié, M.; Hu, C-A. A.; Ren, W. e Yin, Y. 2017. The role of methionine on metabolism, oxidative stress, and diseases. *Amino Acids* 49:2091-2098.
- Mastrototaro, L.; Sponder, G.; Saremi, B. e Aschenbach, J. R. 2016. Gastrointestinal methionine shuttle: priority handling of precious goods. *IUBMB Life* 68:924-934.
- Matthews, M. D. e Adibi, S. A. 1976. Peptide absorption. *Gastroenterology* 71:151-161.
- Matthews, J. C. 2000. Amino acid and peptide transport systems. p. 3-23. In: *Farm animal*. D'Mello, J. P. F., ed. CABI Publishing, Wallingford.

- McDougald, L. R. 1998. Intestinal Protozoa Important to Poultry. *Poultry Science* 77:1156-1158.
- Meirelles, H. T.; Albuquerque, R.; Borgatti, L. M. O.; Souza, L. W. O.; Meister, N. C. e Lima, F. R. 2003. Performance of broilers fed with different levels of methionine hydroxy analogue and DL-methionine. *Brazilian Journal of Poultry Science* 5:69-74.
- Mencalha, R.; Helmbrecht, A.; Arruda, N.; Batista, L. e Bertechini, A. 2016. Comparing bioefficacy of different sources of methionine relative to DL-methionine in the grower phase (22 to 42 days) of broilers chickens. *Poultry Science Association 1st Latin American Scientific Conference Abstracts*, São Paulo.
- Menezes, R. C. A. A. 2018. Coccídios. p. 143-156. In: *Parasitologia na medicina veterinária*. 2ª ed. Gonzalez, S. M., ed. Roca, Rio de Janeiro.
- Merlin, D.; Si-Tahar, M.; Sitaraman, S. V.; Eastburn, K.; Williams, I.; Liu, X.; Hediger, M. A. e Madara, J. L. 2001. Colonic Epithelial hPepT1 Expression occurs in inflammatory bowel disease: transport of bacterial peptides influences expression of MHC class 1 molecules. *Gastroenterology* 120:16660-1679.
- Métayer, S.; Seiliez, I.; Collin, A.; Duchêne, S.; Mercier, Y.; Geraert, P. A. e Tesseraud, S. 2008. Mechanisms through which sulfur amino acids control protein metabolism and oxidative status. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 19:207-215.
- Metzstein, M. M.; Stanfield, G. M. e Horvitz, H. R. 1998. Genetics of programmed cell death in *C. elegans*: past, present and future. *Trends in Genetics* 14:410-416.
- Min, W.; Dalloul, R. A. e Lillehoj, H. S. 2004. Application of biotechnological tools for coccidia vaccine development. *Journal of Veterinary Science* 5:279-288.
- Miner-Williams, W. M.; Stevens, B. R. e Moughan, P. J. 2014. Are intact peptides absorbed from the healthy gut in the adult human?. *Nutrition Research Reviews* 27:308-329.
- Mirzaaghatabar, F.; Saki, A. A.; Zamani, P.; Aliarabi, H. e Matin, H. R. M. 2011. Effect of different levels of diet methionine and metabolisable energy on broiler performance and immune system. *Food and Agricultural Immunology* 22:93-103.
- Miska, K. B. e Fetterer, H. R. 2018. The effect of *Eimeria maxima* infection on the expression of amino acid and sugar transporters aminopeptidase, as well as the di- and tri-peptide transporter PepT1, is not solely due to decreased feed intake. *Poultry Science* 97:1-10.
- Miska, K. B. e Fetterer, R. H. 2017. The mRNA expression of amino acid and sugar transporters, aminopeptidase, as well as the di- and tri-peptide transporter PepT1 in the intestines of *Eimeria* infected broiler chickens. *Poultry Science* 96:465-473.
- Moilanen, E. e Vapaatalo, H. 1995. Nitric oxide in inflammation and immune response. *Annals of medicine* 27:359-367.
- Moncada, S.; Higgs, A. e Furchgott, R. 1997. XIV. International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide Research. *Pharmacological Reviews* 49:137-142.
- Morris, B. C.; Danforth, H. D.; Caldwell, D. J.; Pierson, F. W. e McElroy, A. P. 2004. Intestinal mucosal mast cell immune response and pathogenesis of two *Eimeria acervulina* isolates in broiler chickens. *Poultry Science* 83:1667-1674.
- Morris, G. M.; Woods, W. G.; Richards, D. G. e Gasser, R. B. 2007. Investigating a persistent coccidiosis problem on a commercial broiler-breeder farm utilising PCR-coupled capillary electrophoresis. *Parasitology Research* 101:583-589.

- Morrison, D. A. 2009. Evolution of the Apicomplexa: where are we now?. *Trends in Parasitology* 25:375-382.
- Mykkänen, J.; Torrents, D.; Pineda, M.; Camps, M.; Yoldi, M. E.; Horelli-Kuitunen, N.; Huoponen, K.; Heinonen, M.; Oksanen, J.; Simell, O.; Savontaus, M. L.; Zorzano, A.; Palacín, M. e Aula, P. 2000. Functional analysis of novel mutations in y(+)LAT-1 amino acid transporter gene causing lysinuric protein intolerance (LPI). *Human molecular genetics* 9:431-438.
- Nakao, L. S.; Iwaic, L. K.; Kalilc, J. e Augusto, O. 2003. Radical production from free and peptide-bound methionine sulfoxide oxidation by peroxynitrite and hydrogen peroxide/iron(II). *FEBS Letters* 547:87-91.
- Nelson, D. L. e Cox, M. M. 2011. *Lehninger Principles of biochemistry*. 5ª ed. Worth Publishers, New York.
- Nezami, B. G. e Srinivasan, S. 2010. Enteric nervous system in the small intestine: pathophysiology and clinical implications. *Current Gastroenterology Reports* 12:358-365.
- Ogihara, H.; Saito, H.; Shin, B. C.; Terada, T.; Takenoshita, S.; Nagamachi, Y.; Inui, K-i. e Takata, K. 1996. Immuno-localization of H⁺/peptide cotransporter in rat digestive tract. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 220:848-852.
- O'Reilly, E. L. e Eckersall, P. D. 2014. Acute phase proteins: a review of their function, behaviour and measurement in chickens. *World's Poultry Science Journal* 70:27-44.
- Okumura, R. e Takeda, K. 2017. Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis. *Experimental & Molecular Medicine* 49:1-8.
- Oliveira-Neto, A. R. 2014. Metabolismo e exigência de metionina. p. 186-217. In: *Nutrição de não ruminantes*. Sakomura, N. K.; Silva, J. H. V.; Costa, F. G. P.; Fernandes, J. B. K. e Hauschild, L., ed. Funep, Jaboticabal.
- Opferman, J. T. e Kothari, A. 2017. Anti-apoptotic BCL-2 family members in development. *Cell Death And Differentiation* 25:37-45.
- Pant, S.; Bhatt, P.; Shekhar, S. e Krishna, G. 2018. Epidemiological investigation of poultry coccidiosis in and around Tarai region of Uttarakhand. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* 7:374-380.
- Paris, N. E. e Wong, E. A. 2013. Expression of digestive enzymes and nutrient transporters in the intestine of *Eimeria maxima*-infected chickens. *Poultry Science* 92:1331-1335.
- Pelicano, E. R. L., Souza, P. A.; Borba, Hirasilva.; Oba, Alexandre.; Norkus, E. A.; Kodawara, L. M. e Lima, T. M. A. 2003. Morfometria e ultra-estrutura da mucosa intestinal de frangos de corte alimentados com dietas contendo diferentes probióticos. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias* 98:125-134.
- Pluske, J. R.; Hampson, D. J. e Williams, I. H. 1997. Factors influencing the structure and function of the small intestine in the weaned pig: a review. *Livestock Production Science* 51:215-236.
- Prolo, C.; Álvarez, M. N. e Radi, R. 2013. Peroxynitrite, a potent macrophage-derived oxidizing cytotoxin to combat invading pathogens. *Biofactors* 40:215-225.
- Quiroz-Castañeda, R. E. e Dantán-González, E. 2015. Control of avian coccidiosis: future and present natural alternatives. *BioMed Research International* 2015:1-11.
- Radi, R.; Beckman, J. S.; Bush, K. M. e Freeman, B. A. 1991. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: The cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2:481-487.

- Ramachandran, A.; Madesh, M. e Balasubramanian, K. A. 2000. Apoptosis in the intestinal epithelium: its relevance in normal and pathophysiological conditions. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 15:109-120.
- Rasheed, M. S. A. 2012. assessment of the level of protection against coccidiosis in broiler breeders conferred by a live anticoccidial vaccine, and its influence on early growth and development. Tese (D.Sc.). University of Arkansas, Fayetteville, Arkansas, Estados Unidos.
- Rath, N. C.; Anthony, N. B.; Kannan, L.; Huff, W. E.; Huff, G. R.; Chapman, H. D.; Erf, G. F. e Wakenell, P. 2009. Serum ovotransferrin as a biomarker of inflammatory diseases in chickens. *Poultry Science* 88:2069-2074.
- Renehan, A. G.; Bach, S. P. e Potten, C. S. 2001. The relevance of apoptosis for cellular homeostasis and tumorigenesis in the intestine. *Canadian journal of gastroenterology* 15:166-176.
- Richards, M. P. e Augustine, P. C. 1988. Serum and liver zinc, copper, and iron in chicks infected with *Eimeria acervulina* or *Eimeria tenella*. *Biological Trace Element Research* 17:207-219.
- Rochell, S. J. 2015. *Eimeria acervulina* infection and amino acid nutrition in broiler chickens. Tese (D.Sc.). University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana e Champaign, Illinois, Estados Unidos.
- Robertson, A. M. e Wright, D. P. 1997. Bacterial glycosulphatases and sulphomucin degradation. *Canadian journal of gastroenterology* 11:361-366.
- Rock, K. L. e Kono, H. 2008. The inflammatory response to cell death. *Annual Review of Pathology* 3:99-126.
- Rosário, M. F.; Silva, M. A. N.; Coelho, A. A. D. e Savino, V. J. M. 2008. Síndrome ascítica em frangos de corte: uma revisão sobre a fisiologia, avaliação e perspectivas. *Ciência Rural* 34:1987-1996.
- Rose, M. E e Hesketh, P. 1979. Immunity to coccidiosis: T-lymphocyte- or B-lymphocyte-deficient animals. *Infection and immunity* 26:630-637.
- Rosen, G. M.; Pou, S.; Ramos, C. L.; Cohen, M. S. e Britigan, B. E. 1995. Free radicals and phagocytic cells. *FASEB Journal* 9:200-209.
- Rubin, L. L.; Canal, C. W.; Ribeiro, A. L. M.; Kessler, A.; Silva, I.; Trevizan, L.; Viola, T.; Raber, M.; Gonçalves, T. A. e Krás, R. 2017. Effects of methionine and arginine dietary levels on the immunity of broiler chickens submitted to immunological stimuli. *Brazilian Journal of Poultry Science* 9:241-247.
- Ruff, M. D.; Witlock, D. R. e Smith, R. R. 1976. *Eimeria acervulina* and *E. tenella*: effect on methionine absorption by the avian intestine. *Experimental parasitology* 39:244-251.
- Ruth, M. R e Field, C. J. 2013. The immune modifying effects of amino acids on gut-associated lymphoid tissue. *Journal of Animal Science and Biotechnology* 4:1-10.
- Sakamoto, M.; Faria, D. E.; Nakagi, V. S. e Murakami, A. E. 2014. Sources of trophic action on performance and intestinal morphometry of broiler chickens vaccinated against coccidiosis. *Brazilian Journal of Poultry Science* 16:389-396.
- Sand, J. M.; Arendt, M. K.; Repasy, A.; Deniz, G. e Cook, M. E. 2016. Oral antibody to interleukin-10 reduces growth rate depression due to *Eimeria* spp. infection in broiler chickens. *Poultry Science* 95:439-46.
- Schmidt, N. S. e Silva, C. L. 2018. Pesquisa e desenvolvimento na cadeia produtiva de frangos de corte no Brasil. *Revista de Economia e Sociologia Rural* 56:467-482.

- Shelk, V. M. 2018. Prevention and control of coccidiosis in poultry production. Disponível em: <<http://agrilife24.com/2018/2018-03-19-12-26-20/483-prevention-and-control-of-coccidiosis-in-poultry-production.html>>. Acesso em: 26/03/2019.
- Shi, Y. 2004. Caspase activation, inhibition, and reactivation: a mechanistic view. *Protein Science: A Publication of the Protein Society* 13:1979-1987.
- Shirley, M. W.; Smith, A. L. e Tomley, F. M. 2005. The Biology of avian *Eimeria* with an emphasis on their control by vaccination. *Advances in Parasitology* 285-330.
- Shirley, M. W.; Ivens, A.; Gruber, A.; Madeira, A. M.; Wan, K. L.; Dear, P. H. e Tomley, F. M. 2004. The *Eimeria* genome projects: a sequence of events. *Trends in Parasitology* 20:199-201.
- Silva, J. H. V.; Costa, F. G. P. e Lima, R. B. 2014. Digestão e absorção das proteínas. p. 97-109. In: *Nutrição de não ruminantes*. 1ª ed. Sakomura, N. K.; Silva, J. H. V.; Costa, F. G. P.; Fernandes, J. B. K e Hauschild, L., ed. Funep, Jaboticabal.
- Silva, M. A.; Pessotti, B. M. S.; Zanini, S. F.; Colnago, G. L.; Rodrigues, M. R. A.; Nunes, L. C.; Zanini, M. S. e Martins, I. V. F. 2009. Intestinal mucosa structure of broiler chickens infected experimentally with *Eimeria tenella* and treated with essential oil of oregano. *Ciência Rural* 39:1471-1477.
- Silva, P. C.; Shiraishi, C. S.; Silva, A. V.; Gonçalves, G. F.; Sant'Ana, D. M. e Araújo, E. J. 2010. *Toxoplasma gondii*: a morphometric analysis of the wall and epithelial cells of pigs intestine. *Experimental parasitology* 125:380-383.
- Silva, V.; Mencalha, R.; Arruda, N.; Alcebíades, S. Bertechini, A. 2016. Bioefficacy of different sources of methionine relative to DL-methionine in starter phase (1 to 21 days) of broilers chickens. *Poultry Science Association 1st Latin American Scientific Conference Abstracts*, São Paulo.
- Simoyi, M. F.; Van Dyke, K. e Klandorf, H. 2002. Manipulation of plasma uric acid in broiler chicks and its effect on leukocyte oxidative activity. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 282:R791-R796.
- Siqueira-Catania, A.; Barros, C. R. e Ferreira, S. R. G. 2009. Vitaminas e minerais com propriedades antioxidantes e risco cardiometabólico: controvérsias e perspectivas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 53:550-559.
- Sleisenger, M. H.; Burston, D.; Dalrymple, J. A.; Wilkinson, S. e Matthews, D. M. 1976. Evidence for a single common carrier for uptake of a dipeptide and a tripeptide by hamster jejunum *in Vitro*. *Gastroenterology* 71:76-81.
- Smith, D. E.; Cléménçon, B. e Hediger, M. A. 2013. Proton-coupled oligopeptide transporter family SLC15: physiological, pharmacological and pathological implications. *Molecular Aspects of Medicine* 34:323-336.
- Smulikowska, S. 1998. Relationship between the stage of digestive tract development in chicks and the effect of viscosity reducing enzymes on fat digestion. *Journal of Animal and Feed Sciences* 7:125-134.
- Spanier, B. e Rohm, F. 2018. Proton coupled oligopeptide transporter 1 (pept1) function, regulation, and influence on the intestinal homeostasis. *Comprehensive Physiology* 8:843-869.
- Stadtman, E. R. e Levine, R. L. 2003. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids* 25:207-218.
- Stipanuk, M. H. 2004. Sulfur amino acid metabolism: Pathways for production and removal of homocysteine and cysteine. *Annual Review of Nutrition* 24:539-577.

- Strous, G. J. e Dekker, J. 1992. Mucin-type glycoproteins. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* 27:57-92.
- Su, S.; Miska, K. B.; Fetterer, R. H.; Jenkins, M. C. e Wong, E. A. 2014. Expression of digestive enzymes and nutrient transporters in *Eimeria acervulina*-challenged layers and broilers. *Poultry Science* 93:1217-1226.
- Sun, X. M.; Pang, W.; Jia, T.; Yan, W. C.; He, G.; Hao, L. L.; Bentué, M. e Suo, X. 2009. Prevalence of *Eimeria* species in broilers with subclinical signs from fifty farms. *Avian Diseases* 53:301-305.
- Swain, B. K. e Johri, T. S. 2000. Effect of supplemental methionine, choline and their combinations on the performance and immune response of broilers. *British Poultry Science* 41:83-88.
- Tan, J.; Applegate, T. J.; Liu, S.; Guo, Y. e Eicher, S. D. 2014. Supplemental dietary L-arginine attenuates intestinal mucosal disruption during a coccidial vaccine challenge in broiler chickens. *The British Journal of Nutrition* 112:1098-1109.
- Terada, T.; Shimada, Y.; Pan, X.; Kishimoto, K.; Sakurai, T.; Doi, R.; Onodera, H.; Katsura, T.; Imamura, M. e Inui, K. 2005. Expression profiles of various transporters for oligopeptides, amino acids and organic ions along the human digestive tract. *Biochemical pharmacology* 70:1756-63.
- Torrents, D.; Estévez, R.; Pineda, M.; Fernández, E.; Lloberas, J.; Shi, Y. B.; Zorzano, A. e Palacín, M. 1998. Identification and characterization of a membrane protein (y^+L amino acid transporter-1) that associates with 4F2hc to encode the amino acid transport activity y^+L . A candidate gene for lysinuric protein intolerance. *The Journal of Biological Chemistry* 273:32437-32445.
- Toumi, F.; Neunlist, M.; Denis, M. G.; Oreshkova, T.; Laboisse, C. L.; Galmiche, J. P. e Jarry, A. 2004. Vasoactive intestinal peptide induces IL-8 production in human colonic epithelial cells via MAP kinase-dependent and PKA-independent pathways. *Biochemical and biophysical research communications* 317:187-191.
- Trevizan, A. R.; Vicentino-Vieira, S. L.; Watanabe, P. S.; Góis, M. B.; Melo, G. A. N.; Garcia, J. L.; Araújo, E. J. A. e Sant'Ana, D. M. G. 2016. Kinetics of acute infection with *Toxoplasma gondii* and histopathological changes in the duodenum of rats. *Experimental Parasitology* 165:22-29.
- Tsiagbe, V. K.; Cook, M. E.; Harper, A. E. e Sunde, M. L. 1987. Enhanced immune responses in broiler chicks fed methionine-supplemented diets. *Poultry Science* 66:1147-1154.
- Turk, D. E e Stephens, J. F. 1967. Upper intestinal tract infection produced by *E. acervulina* and absorption of ^{65}Zn and ^{131}I -labeled oleic acid. *The Journal of Nutrition* 93:161-165.
- Ulluwishewa, D.; Anderson, R. C.; McNabb, W. C.; Moughan, P. J.; Wells, J. M. e Roy, N. C. 2011. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *The Journal of Nutrition* 141:769-776.
- Uni, Z.; Platin, R. e Sklan, D. 1998. Cell proliferation in chicken intestinal epithelium occurs both in the crypt and along the villus. *Journal of comparative physiology. B, Biochemical, systemic, and environmental physiology* 168:241-247.
- Uni, Z. 1999. Functional development of the small intestine in domestic birds: cellular and molecular aspects. *Avian and Poultry Biology Reviews* 10:167-179.

- Ursula, C. O. 2011. *Eimeria* spp. De coelho e galinha domésticos: desenvolvimento de ensaios moleculares e caracterização filogenética. Tese (D.Sc.). Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.
- Van der Sluis, M.; De Koning, B. A.; De Bruijn, A. C.; Velcich, A.; Meijerink, J. P.; Van Goudoever, J. B.; Büller, H. A.; Dekker, J.; Van Seuningen, I.; Renes, I. B. e Einerhand, A. W. 2006. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology* 131:117-1129.
- Vaux, D. L. e Strasser, A. 1996. The molecular biology of apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93:2239-2244.
- Verrey, F.; Closs, E. I.; Wagner, C. A.; Palacín, M.; Endou, H. e Kanai, Y. 2004. CATs and HATs: the SLC7 family of amino acid transporters. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology* 447:532-542.
- Wagner, C. A.; Lang, F. e Bröer, S. 2001. Function and structure of heterodimeric amino acid transporters. *American journal of physiology. Cell physiology* 281:C1077-C1093.
- Walton, K. D.; Freddo, A. M.; Wang, S. e Gumucio, D. L. 2016. Generation of intestinal surface: an absorbing tale. *Development* 143:2261-2272.
- Wang, C.; Zhao, F.; Liu, J. e Liu, H. 2018. Dipeptide (Methionyl-Methionine) transport and its effect on β -casein synthesis in bovine mammary epithelial cells. *Cellular Physiology and Biochemistry* 49:479-488.
- Wang, J.; Yan, X.; Lu, R.; Meng, X e Nie, G. 2017. Peptide transporter 1 (PepT1) in fish: A review. *Aquaculture and Fisheries* 2193-206.
- Wang, S-T.; Chen, H-W.; Sheen, L-Y. e Lii, C-K. 1997. Methionine and cysteine affect glutathione level, glutathione-related enzyme activities and the expression of glutathione s-transferase isozymes in rat hepatocytes. *The Journal of Nutrition* 127:2135-2141.
- Watanabe, C.; Kato, Y.; Ito, S.; Kubo, Y.; Sai, Y. e Tsuji, A. 2005. Na⁺/H⁺ exchanger 3 affects transport property of H⁺/oligopeptide transporter 1. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 20:443–451.
- Watanabe, N.; Miura, S.; Zeki, S. e Ishii, H. 2001. Hepatocellular oxidative DNA injury induced by macrophage-derived nitric oxide. *Free Radical Biology e Medicine* 30:1019-1028.
- Weber, E.; Neunlist, M.; Schemann, M. e Frieling, T. 2001. Neural components of distension-evoked secretory responses in the *Guinea-Pig* distal colon. *Journal of Physiology* 536:741-751.
- Weissbach, H.; Resnick, L. e Brot, N. 2005. Methionine sulfoxide reductases: history and cellular role in protecting against oxidative damage. *Biochimica et Biophysica Acta* 1703:203-212.
- Wu, G. 1998. Intestinal mucosal amino acid catabolism. *The Journal of Nutrition* 128:1249-1252.
- Yang, JX.; Wang, CH.; Xu, QB.; Zhao, FQ.; Liu, JX. e Liu, HY. 2015. Methionyl-Methionine promotes α -s1 casein synthesis in bovine mammary gland explants by enhancing intracellular substrate availability and activating JAK2-STAT5 and mTOR-mediated signaling pathways. *The Journal of Nutrition* 145:1748-1753.
- Yan, Z.; Ming-xue, Z.; Zhi-yong, X.; Huan-cheng, X.; Xiao-zhen, C.; Sha-sha, Y.; Wen-long, Z.; Shan, L.; Qiang-hua, L. e Rui, B. 2015. Relationship between *Eimeria tenella* development and host cell apoptosis in chickens. *Poultry Science* 94:2970-2979.

- Yin, J.; Ren, W.; Duan, J.; Wu, L.; Chen, S.; Li, T.; Yin, Y. e Wu, G. 2014. Dietary arginine supplementation enhances intestinal expression of SLC7A7 and SLC7A1 and ameliorates growth depression in mycotoxin-challenged pigs. *Amino Acids* 46:883-892.
- Yuan, C.; Zhang, X.; He, Q.; Li, J.; Lu, J. e Zou, X. 2015. L-arginine stimulates CAT-1-mediated arginine uptake and regulation of inducible nitric oxide synthase for the growth of chick intestinal epithelial cells. *Molecular and Cellular Biochemistry* 399:229-236.
- Yun, C. H.; Lillehoj, H. S. e Choi, K. D. 2000. *Eimeria tenella* infection induces local gamma interferon production and intestinal lymphocyte subpopulation changes. *Infection and Immunity* 68:1282-1288.
- Zhang, S. 2016. Physiological and Biochemical Aspects of Methionine Isomers and Precursors in Broilers. Tese (D.Sc.). Faculty of the Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg, Virginia, Estados Unidos.
- Zhang, S.; Saremi, B.; Gilbert, E. R. e Wong, E. A. 2017. Physiological and biochemical aspects of methionine isomers and a methionine analogue in broilers. *Poultry Science* 96:425-439.
- Zhou, Z-y.; Hu, S-j.; Wang, Z-y.; Guo, Z-l.; Qin, B. e Nie K. 2014. Expression of chicken toll-like receptors and signal adaptors in spleen and cecum of young chickens infected with *Eimeria tenella*. *Journal of Integrative Agriculture* 13:904-910.
- Zwarycz, B. e Wong, E. A. 2013. Expression of the peptide transporters PepT1, PepT2, and PHT1 in the embryonic and posthatch chick. *Poultry Science* 92:1314-1321.



ISBN 978-658319954-6



9

786583

199546

thesis editora científica