



Nutrientes que afetam a imunidade dos leitões

Nutrients that affect piglet immunity

Andréa Machado Leal Ribeiro, Cátia Chilanti Pinheiro & Mario Gianfelice

INTRODUÇÃO

Sistemas de produção altamente intensivos, como a suinocultura, proporcionam aos animais o contato com uma grande quantidade de microorganismos potencialmente patogênicos. Entretanto, o aparecimento de doenças infecciosas ou patologias é relativamente raro tendo em vista o fato destes animais possuírem um sistema imunológico altamente desenvolvido que lhes confere proteção contra tais agentes infecciosos. Contudo, é importante lembrar que em situações de estresse os animais podem tornar-se mais susceptíveis a infecções causadas por microorganismos patogênicos [11].

Entre todas as fases da criação, o momento do desmame é considerado um dos mais importantes para o desenvolvimento do leitão. Isto se deve ao fato de, neste momento, os animais serem submetidos a um grande nível de estresse. Tal estresse é causado por vários fatores como a mistura de várias leitegadas, com origem em diferentes condições sanitárias, a mudança da alimentação, a adaptação ao novo ambiente e redução da ação dos anticorpos maternos transferidos através do colostro nas primeiras horas de vida. O resultado disso é que o leitão passa por um período de alta sensibilidade [22]. A associação desta alta sensibilidade ao consumo repentino de maiores quantidades de alimentos sólidos pode induzir à diarreia na presença de bactérias patogênicas. Muitas vezes estas bactérias não causam enfermidades em indivíduos saudáveis. Porém, podem causar infecções “oportunistas” em indivíduos debilitados, cujos mecanismos de defesa encontram-se deprimidos ou quando o equilíbrio ecológico do trato gastrointestinal está alterado.

Aparentemente a atuação protetora do sistema imunológico parece ter um custo nutricional, uma vez que existem estudos mostrando que animais criados em ambientes considerados sanitariamente piores crescem mais lentamente e consomem menos alimento do que animais criados em ambientes mais limpos [28]. Ocorre que nestas situações alguns nutrientes que seriam direcionados para o crescimento do animal podem ser redirecionados para auxiliar a resposta do sistema imune do hospedeiro contra o agente patogênico [11]. Como consequência, o desempenho zootécnico é geralmente deprimido [10]. Por isso é interessante estudar a possível influência da nutrição no sistema imune e na resistência dos animais a doenças infecciosas.

I – USANDO A NUTRIÇÃO COMO FERRAMENTA PARA MODULAR A RESPOSTA IMUNE

Nutrientes têm papel direto na imunologia por servirem de substrato e co-fatores enzimáticos para multiplicação celular durante a resposta imune (fagócitos, linfócitos) e para a síntese de moléculas efetoras (anticorpos, complemento, óxido nítrico, lisozimas) ou moléculas de comunicação (informantes) (citocinas, mediadores inflamatórios) [14]. Eles também podem ter um efeito indireto na resposta imune ao modificarem as vias de comunicação intra e extra celulares (citocinas) ou limitar efeitos indesejáveis de moléculas efetoras. Por fim, o sistema imune (SIM) é regulado por muitos hormônios, muitos dos quais respondem a nutrientes como glicose, relação proteína/energia, etc... [8]

O custo nutricional de uma resposta imune vigorosa ainda não foi quantificado de forma acurada para as diversas espécies. No entanto, sabe-se que o sistema imune é relativamente resistente a deficiências nutricionais, pois é o sistema prioritariamente atendido pelos nutrientes disponíveis. Em termos quantitativos, as necessidades

de nutrientes para manter o sistema imune, bem como para proliferação de leucócitos e para produção de anticorpos durante uma infecção, são muito pequenas se comparadas com as necessidades para crescimento. A fase aguda de resposta que acompanha a maioria das infecções parece ser maior consumidora de nutrientes do que o próprio sistema [13]. Surpreendentemente, em aves, períodos curtos de fome (24 horas) aumentam os níveis de imunidade celular e humoral, sendo que o sobre consumo de alimento tem o efeito oposto, diminuindo a produção de imunoglobulinas [12].

A alta prioridade do sistema imune para os nutrientes é baseada na observação de que uma restrição alimentar (ou protéica) moderada é suficiente para prejudicar a taxa de crescimento, mas não prejudica (freqüentemente melhora) os índices de imunocompetência [14]. Assim sendo, os níveis da maioria dos nutrientes que maximizam a produção geralmente proporcionam um substrato adequado para o sistema imune funcionar satisfatoriamente.

As necessidades nutricionais para a espécie suína definidas pelo National Research Council [23] são estabelecidas com base em experimentos desenvolvidos em condições laboratoriais. Nestas situações a maior parte do estresse ambiental é minimizado, e portanto, podemos dizer que as necessidades nutricionais estabelecidas são as ideais para maximizar a produção de animais saudáveis em ambientes controlados. Entretanto, é possível que submetidos a ambientes que permitam diferentes níveis de exposição a diferentes patógenos, os animais necessitem de uma concentração maior ou menor de um determinado nutriente para otimizar sua resposta imunológica nesta situação [28]. Assim abre-se espaço para questionamentos no sentido de definir se as necessidades nutricionais já determinadas, na prática, permitem a manutenção de um status imunitário adequado por parte dos animais.

A seguir faremos algumas considerações sobre características da dieta e nutrientes que têm papel específico na ação imunomoduladora dos leitões.

1 - Energia

Energia não é nutriente, mas sim o produto da oxidação dos nutrientes. Os animais não só precisam de nutrientes como matéria prima para construção de seus tecidos e síntese de produtos como o leite, como também de energia para fazer trabalho, como por exemplo, a síntese protéica que permite o animal crescer. Todos os nutrientes orgânicos estão envolvidos em transferência de energia. A habilidade de um alimento suprir energia é de grande importância, portanto, para determinar seu valor nutritivo. A exigência para leitões de até 20 kg de peso vivo é de 3400kcal ED/kg de ração [23].

Como o mais prejudicial aspecto do estresse imunológico para o crescimento é a queda no consumo de alimento, torna-se prudente manipular a densidade energética da ração [12]. A fonte calórica usada para ajustar a densidade energética da dieta é muito importante. Num trabalho [9] onde houve o fornecimento de dietas com alta ou baixa energia, via amido ou gordura, o aumento da densidade energética da dieta não alterou o desempenho dos leitões desafiados com LPS (lipopolissacarídeo) de *Escherichia coli*. A adição de gordura também não alterou a depressão no desempenho causada pelo LPS, mas deprimiu resposta humoral. Também em aves, o aumento da densidade calórica com carboidratos como amido de milho foi mais eficaz do que o uso de gordura animal ou óleo vegetal. Imagina-se que a pouca utilização da gordura se dá em função da baixa eficiência dos triglicerídeos no sangue induzida por citoquinas.

2 - Lipídios

A influência dos lipídios nas respostas imune é provavelmente a relação mais documentada entre nutrição e imunidade, sem dúvida em função de sua relação com as doenças humanas nos países ocidentais (doenças cardiovasculares e diabete). A quantidade e o tipo de gordura alimentar podem modular as funções imunes. Tanto excesso quanto deficiência podem ser perigosos para o sistema imune. Os níveis de ácidos graxos n-6 e n-3 são muito importantes na imunomodulação. O metabolismo destes dois ácidos graxos é competitivo, pois sua elongação ou desnaturação usam o mesmo conjunto de enzimas. O ácido araquidônico, um produto final da rota do n-6, leva à produção de eicosanóides pró-inflamatórios (LT4 e PGE2). Estas moléculas ainda que úteis, podem levar a perigosas reações caso mobilizadas muito intensamente. O metabolismo do n-3 contrabalança estes efeitos negativos formando leucotrienos menos ativos biologicamente (LT5) [3]. Já o ácido linoléico conjugado (CLA) (18:2, cis-9, cis-12), em especial, exerce atividade imunomoduladora de forma efetiva em diferentes modelos experimentais. Tais efeitos sobre o sistema imune foram observados em relação ao estímulo na síntese de imunoglobulinas IgA, IgG, IgM e diminuição significativa dos níveis de IgE. A diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias como o fator

de necrose tumoral-á (FNT-á) em modelos humanos e animais relacionada com o CLA, sugere que seu efeito imune é devido a um perfil anti-inflamatório [24]. Num trabalho com leitões alimentados com dietas contendo 0; 0,67; 1,33 ou 2% de CLA, observou-se, após 42 dias, um aumento linear na percentagem de linfócitos. Esse aumento de células brancas poderia ser atribuído a um aumento total no número de linfócitos, principalmente células CD8+, o que faz pensar no CLA como um imunonutriente estimulador da resposta imune celular [2].

3 - Proteína

A palavra proteína se origina do grego *proteios* e quer dizer primeiro. A designação é apropriada, visto ser a proteína o componente mais fundamental do tecido animal. Todas as células contêm proteínas e seu suprimento, via dieta, deve ser contínuo ao longo da vida. As proteínas são necessárias para reparar tecidos já formados, para o crescimento dos tecidos novos e para a formação dos produtos animais como leite e ovos. A maioria dos alimentos protéicos é de origem animal, desta forma a produção de proteínas torna-se o principal objetivo da produção animal.

Muitos nutricionistas ainda exigem um teor mínimo de proteína bruta na formulação de uma dieta, quando o que importa para os animais monogástricos é a presença e quantidade de aminoácidos essenciais e sua relação com os não essenciais. Dietas com alto teor de proteína bruta desempenham papel importante no estabelecimento da diarreia por *E. coli* [7]. Observou-se que dieta com 16% de proteína bruta, suplementadas com lisina e 2% de ácido cítrico preveniu a ocorrência de diarreia pós desmame por *E. coli* [7]. O excesso de proteína no estômago associado ao sistema digestivo imaturo do leitão ajuda a manter o pH gástrico acima de 3,0, podendo resultar na proliferação de *E. coli*. Menores teores protéicos reduzem pH e aumentam a população de lactobacilos no cólon proximal [27].

A maior parte dos mediadores da inflamação e da resposta imune são peptídeos (citoquinas, imunoglobulinas, proteínas de complemento, síntese de DNA). Estas proteínas apresentam uma grande diferença de perfil em relação às proteínas envolvidas no desenvolvimento corporal ou na produção de leite. Isto leva a uma exigência específica de aminoácidos para a resposta imune [18], conferindo um papel chave para o nível (quantidade) e qualidade de proteínas da dieta.

Trabalhos observaram que a ativação do sistema imune não alterou a eficiência com que a proteína é usada para crescimento. Por outro lado, leitões que foram criados em ambiente limpo, com pouca ativação do SIM, exigiram maior quantidade de lisina por dia do que aqueles com alta ativação do SIM [28], provavelmente porque os primeiros cresçam mais.

Alguns aminoácidos têm recebido atenção particular. É o caso da glutamina (GLN) que tem sido mostrada como um importante “combustível” para macrófagos, linfócitos, neutrófilos e para o enterócito. É considerada um imunomodulador atuando na defesa do trato respiratório e trato gastrointestinal [4]. Trabalhos mostram que a adição de 2% de GLN na nutrição parenteral, reconhecida como imunodepressora em função de seus efeitos adversos no tecido linfóide associado ao intestino (GALT), resultou num decréscimo de mortalidade quando ratos foram infectados com *Pseudomonas*. A suplementação de glutamina (1,0%) em suínos, aumentou a eficiência alimentar em 25% e aumentou a altura das vilosidades intestinais [29]. Dois por cento de glutamina na dieta de leitões, também aliviou os efeitos deletérios de um desafio por *E. coli* K88+ [30].

4 - Minerais e Vitaminas

Muitos minerais são reconhecidos por terem grande importância na imunidade: zinco, cobre, selênio, magnésio e ferro. Também todas as vitaminas estão envolvidas nas funções do sistema imune: fagocitose, síntese de moléculas como leucinas, e produção de imunoglobulinas. Mesmo a vitamina C, bioproduzida pelos leitões pode ser exigida em maiores quantidades em episódios de infecção.

5 - Zinco (Zn)

O Zn pode ser adicionado à dieta dos leitões na forma de óxido, sulfato ou na forma orgânica. A exigência é de 100 ppm para leitões ao desmame [23]. No entanto, a suplementação farmacológica de Zn ao desmame (2500 a 3000 ppm) é uma prática comum na suinocultura, sendo usada até a segunda semana após desmame. Um estudo realizado para avaliar os efeitos do Zn suplementar e do Ca [20] mostrou que 2400 ppm de Zn da dieta foi eficiente no controle da diarreia nas duas primeiras semanas (após o Zn e Ca foram de 150 ppm e 0,8 %, respectivamente). No entanto, dietas altas em Ca (1,20%) prejudicaram o ganho diário e propiciaram maior ocorrência de diarreia.

Outros estudos mostraram que o ZnO foi capaz de inibir a adesão de *E.coli* em enterócitos, bem como levou a um aumento da expressão de IGF-1 (insulin like growth factor) nas células do ID e aumento no comprimento das vilosidades intestinais [19].

6 - Selênio (Se)

A suplementação ocorre na forma de selenito de sódio ou junto com aminoácidos (selenometionina). A recomendação para leitões é de 0,3 ppm na dieta [23]. O selênio influencia a atividade da enzima glutathione peroxidase que por sua vez, é importante para que os neutrófilos exerçam seu papel. Caso haja selênio insuficiente, os radicais livres produzidos num estresse imunológico podem destruir os neutrófilos [1]. Para matrizes suínas, a suplementação levou a um aumento do Se no leite e melhorou o *status* deste mineral nos leitões [21].

7 - Cromo (Cr)

O cromo pode ser suplementado na forma de picolinato, nicotinato ou levedura. A suplementação de 200 ppb melhorou o desempenho zootécnico dos animais nas fases de crescimento e terminação. O efeito deste mineral sobre o metabolismo da insulina e glicose, aumentando sua taxa de captação pelos tecidos, poderia explicar a melhora em desempenho. Entretanto para uso na creche os dados não são tão claros. Quanto ao sistema imune a suplementação mostrou efeito na proliferação de linfócitos e aumento na produção de anticorpos [26].

8 - Cobre (Cu)

A dose indicada pelo NRC é de 10 ppm. No entanto, doses farmacológicas de 250 ppm são usadas, e há um efeito promotor de crescimento em função de sua ação antimicrobiana. Quanto à imunidade, a adição de Cu à dieta (0, 200 e 400 ppm) tendeu a deprimir a produção de anticorpos contra lisozimas, mas não afetou a produção de anticorpos contra células vermelhas de ovinos [16].

9 - Ferro (Fe)

A prática aceita na suinocultura é a suplementação de ferro aos leitões, ao nascer, através de ferro orgânico, 200 mg, intramuscular. No entanto, dados recentes têm demonstrado que doses excessivas de ferro (e isso pode acontecer em leitões com menor peso) podem tornar os animais mais susceptíveis a doenças, uma vez que há mais Fe disponível para o crescimento do agente bacteriano. Klasing et al. [14] mostraram que 100 ppm de Fe diluídos no leite aumentaram a colonização de *E.coli* no intestino dos leitões. Desta forma, a suplementação de 80 a 100 mg seria mais adequada.

10 -Vitamina E

É uma vitamina conhecida por seu efeito antioxidante. Foi demonstrado que a vitamina E tem efeito na redução dos níveis plasmáticos de cortisol. Isso pode trazer benefícios para os animais numa situação de desmame, onde os mesmos são submetidos a fatores que levam ao estresse [6]. Nas décadas de 70 e 80, estudos [6,25] constataram aumento na produção de anticorpos contra bacterina de *E.coli* e contra eritrócito de ovelha em leitões recebendo 100 e 220 UI/kg de vitamina E, respectivamente.

11 - Vitamina C

Embora as tabelas oficiais não estabeleçam recomendações de vitamina C [23], há trabalhos mostrando que no desmame os suínos respondem positivamente à suplementação. A suplementação de vitamina C (500 ppm) levou a um aumento da concentração de α -tocoferol no fígado e nos macrófagos de leitões bem como mostrou a capacidade regenerativa da vitamina C sobre a E. Também houve aumento da produção de IgM no período de desmame com o uso de 500 ppm/kg de vitamina C [17]. Em outro trabalho [5] através da combinação de 2,5% de B-glucanos e 75 ppm de vitamina C observou-se o aumento do desempenho de leitões desafiados com LPS e diminuição da produção de TNF, sugerindo que ambos são potentes imunomoduladores e agem como anti-inflamatórios.

CONCLUSÃO

Leitões criados em ambientes sujos, continuamente expostos a patógenos e submetidos a manejos que potencializam o estresse, mesmo que não apresentem sinais clínicos de doença, produzem menos. Isso ocorre

porque o seu metabolismo desvia-se do processo produtivo de crescimento para atender à demanda do sistema imune. A resposta imunológica é em grande parte composta pela produção de citocinas pelo organismo desafiado. Estas substâncias, fundamentais para a eliminação dos patógenos, causam queda no desempenho devido, entre outros fatores, à diminuição no apetite dos leitões e aumento da taxa metabólica.

O sistema imune, sendo prioritário para a sobrevivência do indivíduo, também é prioritário quanto ao uso de nutrientes. Desta forma, níveis que maximizam o crescimento parecem ser suficientes para atender o SIM. Temos observado em nosso laboratório, trabalhando com aves, que as doses intermediárias de nutrientes essenciais (metionina, vitamina E) parecem gerar as melhores respostas do sistema imune, ao contrário de doses mais altas. Pode-se pensar, em termos evolutivos, que um sistema tão importante como este que determina vida ou morte do indivíduo não poderia, realmente, ser muito exigente. Caso contrário, em época de escassez de alimento, a mortalidade seria alta. Como a seleção artificial, nestes anos em que a produção se intensificou, enfocou principalmente a produção zootécnica e não a imunidade, não era de se esperar, pensando bem, que os animais respondessem de modo diferente com maiores níveis de determinados nutrientes.

Desta forma, as recomendações nutricionais que mais nos parecem sensatas são aquelas que visam uma alimentação balanceada, baseada nos padrões atuais de exigências nutricionais, através do uso de ingredientes de alta qualidade como milho sem aflatoxinas, farinhas de carne bem conservada, gordura com baixo índice de peróxido, baixa inclusão de farelo de soja, etc... Por outro lado, algumas vitaminas como C e E e alguns microminerais como Se e Cr, precisam continuar a ser estudados, pois suas exigências parecem estar subestimadas, quando trata-se de proteger o animal e melhorar sua saúde.

REFERÊNCIAS

- 1 Arthur J.R., Mckenzie R.C. & Beckett G.J. 2003. Selenium in the immune system. *The journal of nutrition*. 133: 1457-1459.
- 2 Bassaganya-Riera J., Hontecillas-Magarzo, R., Bregendahl K., Wannemuehler M.J. & Zimmerman D.R. 2001. Effects of dietary conjugated linoleic acid in nursery pigs of dirty and clean environments on growth, empty body composition, and immune competence. *Journal of Animal Science*. 79: 714-721.
- 3 Chapkin R.S., McMurray D.N. & Jolly C.A. 2000. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids modulate T-lymphocyte activation: clinical relevance in treating diseases of chronic inflammation. In: Gerswhin M.E., German J.B. & Keen C.L. (Eds). *Nutrition and Immunology: Principles and Practices*. Totowa: Humana press, pp.121-134.
- 4 Dewitt R.C., Wu Y. & Renegar K. 1999. Glutamine-enriched total parental nutrition preserves respiratory immunity and improves survival to a *Pseudomonas Pneumonia*. *Journal of Surgical Research*. 84: 13-18.
- 5 Eicher S.D., McKee C.A., Carroll J.A. & Pajor E.A. 2006. Supplemental vitamin C and yeast cell wall β -glucan as growth enhancers in newborn pigs and as immunomodulators after an endotoxin challenge after weaning. *Journal of Animal Science*. 84: 2352-2360.
- 6 Ellis R. & Vorhies M.W. 1976. Effect of supplemental dietary vitamin E on serology response of swine to an *E.coli* bacterin. *Journal of American Veterinary Medicine Association*. 168: 231-232.
- 7 Embrapa Suínos e Aves 1998. Influência do nível protéico e/ou acidificação da dieta sobre a diarreia pós-desmame em leitões associados aos problemas dos leitões no período pós-desmame. Concórdia. *Comunicado 49*. Concórdia (Comunicado Técnico Série, 226). 5p.
- 8 Genton L. & Kudsk K.A. 2003. Interactions between the enteric nervous system and the immune system: role of neuropeptides and nutrition. *The American Journal of Surgery*. 186: 253-258.
- 9 Heugten E.V., Coffey M.T. & Spears J.W. 1996. Effects of immune challenge, dietary energy density, and source of energy on performance and immunity in weanling pigs. *Journal of Animal Science*. 74: 2431-2440.
- 10 Johnson R.W. 1997. Inhibition of growth by pro-inflammatory cytokines: an integrated view. *Journal of Animal Science*. 75: 1244-1255.
- 11 Johnson R.W., Escobar J. & Webel D.M. 2001. Nutrition and Immunology of Swine. In: Lewis A.J. & Southern L.L. (Eds) *Swine Nutrition*. 2.ed. Nebraska: CRC Press, pp.545-562.
- 12 Klasing K.C. 1992. Researchers detail link between nutrition and disease status. *Feedstuffs*. Ano 3, N°32. p.37-38. Edição de 20/01/1992.
- 13 Klasing K.C. 1998. Nutritional modulation of resistance to infectious disease. *Poultry Science*. 77: 1119-1125.
- 14 Klasing K., Knight C.D. & Forsyth D.M. 1980. Effects of iron on the anti-coli capacity of sow's milk in vitro and in ligated intestinal segments. *The journal of nutrition*. 110: 1914-1921.
- 15 Klasing K.C. & Leshchinsky T.V. 2000. Interactions between nutrition and immunity: lessons from animal agriculture. In: Gerswhin M.E., German, J.B. & Keen, C.L. (Eds), *Nutrition and Immunology: Principles and Practices*. Totowa: Humana Press, pp. 363-374.
- 16 Kornegay E.T., van Heugten P.H.G., Lindemann M.D. & Blodgett D.J. 1989. Effects of biotin and high copper levels on performance and immune response of weanling pigs. *Journal of Animal Science*. 67: 1471-1477.

- 17 Lauridsen C. & Jensen S.K. 2005. Influence of supplementation of all-*rac*- α -tocopheryl acetate pre-weaning and vitamin C post-weaning on α -tocopherol and immune responses of piglets. *Journal of Animal Science*. 83:1274-1286.
- 18 Le Floc'h N. 2000. Conséquences d'un état inflammatoire ou infectieux sur le métabolisme et le besoin en acides aminés chez le porc. *INRA-Productions Animales*. 13: 3-10.
- 19 Li X., Yin J., Li D., Chen X., Zang J. & Zhou X. 2006. Dietary supplementation with zinc oxide increases IGF-I and IGF-I receptor gene expression in the small intestine of weanling piglets. *The journal of nutrition*. 136: 1786-1791.
- 20 Lima G.J.M.M., Zanotto D.L., Bellaver C., Bertol T.M. & Moraes N. 1997. Efeitos de altos níveis de zinco suplementar associado ao teor de cálcio em dietas de suínos desmamados. In: Resumos do 8º Congresso Brasileiro de Veterinários Especialistas em Suínos – ABRAVES. (Foz do Iguaçu, Brasil). pp.373-374.
- 21 Mahan D.C. 2000. Effect of inorganic selenium sources and levels on sow colostrums and milk selenium content. *Journal of Animal Science*. 78: 100-105.
- 22 Miller B.G., Bailey M., Telemo E., Stokes C.R. & Bourne F. 1988. Disease interactions in pigs. *Journal of Nutrition*. 34: 53-55.
- 23 National Research Council - NRC. 1998. Nutrient requirements of swine. Washington. v.10. NRC, 211p.
- 24 O'shea M., Bassaganya-Riera J. & Mohede I.C.M. 2004. Immunomodulatory properties of conjugated linoleic acid. *American Journal of Clinical Nutrition*. 79: 1199-1206.
- 25 Peplowski M.A., Mahan D.C., Murray F.A., Moxon A.L., Cantor A.H. & Ekstrom E.E. 1981. Effect of dietary and injectable vitamin E and selenium in weanling swine antigenically challenged with sheep red blood cells. *Journal of Animal Science*. 51: 344-351.
- 26 Van Heugten E. & Spears J.W. 1997. Immune response and growth of stress weanling pigs fed diets supplemented with organic or inorganic forms of chromium. *Journal of Animal Science*. 75: 409-416.
- 27 Wellock I.J., Fortomaris P.D., Houdijk J.G.M & Kyriazakis I. 2007. Effect of weaning age, protein nutrition and enterotoxigenic E. coli challenge on the health of newly weaned piglets. *Livestock science*. 108: 102-105.
- 28 Williams N.H., Staly T.S. & Zimmerman D.R. 1997. Effect of chronic immune system activation on the rate, efficiency composition of growth, and lysine needs of pig feed from 6 to 27 kg. *Journal of Animal Science*. 75: 2463.
- 29 Wu G. & Sabina M. 1996. Dietary glutamin supplementation prevents jejunal atrophy in weaned pig. *Journal Nutrition*. 126: 2578.
- 30 Yi G.F., Carroll J.A., Allee G.L., Gaines A.M., Kendall D.C., Usry J.L., Toride J.L. & Izuru S. 2005. Effect of glutamine and spray-dried plasma on growth performance, small intestinal morphology, and immune responses of *Escherichia coli* K88⁺-challenged weaned pigs. *Journal of Animal Science*. 83: 634-643.