

ESTUDO DA EFICÁCIA DA CAFEÍNA (METILXANTINA) EM LEITÕES DE MATERNIDADE AVALIADA PELO GANHO DE PESO E PELAS TAXAS DE MORTALIDADE E DE DIARREIA

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.995112430092>

Data de aceite: 30/09/2024

Ishizuka, M.M

Profa. Titular Senior da FMVZ-USP

Tomasi, W

Médico Veterinário autônomo

PALAVRAS-CHAVE: maternidade, leitões, cafeína, ganho de peso, mortalidade

INTRODUÇÃO

Diarreia infecciosa de suínos lactentes é uma síndrome de múltipla etiologia (bacteriana, viral, parasitária) que adquiriu importância econômica em razão da elevadas morbidade e mortalidade decorrentes da evolução da exploração animal do modelo extensivo para intensivo em instalações fechadas implicando na alta concentração de suínos favorecendo a disseminação de doenças como as entéricas.

Diarreia é uma doença entérica comum em leitões que determina alta mortalidade e perda econômica à produção de suínos e de importância cosmopolita e frequentemente tratada

com antibióticos (15). Estudo da etiologia das diarreias no estado do Paraná identificou *Escherichia coli*, *Isospora suis*, Coronavírus, Rotavírus, *Clostridium perfringens* e *Cryptosporidium* sp (3). Na região de Ribeirão Preto (região sudeste) foram descritos *E. coli* (enterotoxigênico e enterosistêmico), *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia stuartii*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella* sp, *Proteus vulgaris* apresentando alto nível de resistência aos antimicrobianos novobiocina, lincomicina e penicilina G (1). Em Santa Catarina foi descrito isolamento do PoRVC, rotavírus causador de diarreia em leitões tanto em infecções singulares quanto em infecções mistas sendo um importante enteropatógeno envolvido em surtos de diarreia neonatal em leitões e que o uso de técnicas de diagnóstico mais sensíveis permite caracterizar que infecções mistas, com dois ou até mesmo com três grupos de PoRV, podem ser mais comuns do que anteriormente relatado (11).

O uso intensivo de antibióticos e o rápido surgimento de microrganismos resistentes a antimicrobianos estão se tornando importantes questões de saúde pública global. Muitas soluções para esses problemas foram propostas, incluindo o desenvolvimento de compostos alternativos como a cafeína (Metilxantina) com atividades antimicrobianas (4, 1), antivirais (17), antifúngicos (18), contra protozoário (5), propriedades antioxidantes (8, 10) e imunomodulatório via imunidade inata e adquirida (6, 7, 9, 19). Plantas como erva mate, café, cacau são comprovadamente produtoras de substâncias biologicamente ativas que são metabólitos secundários dentre elas a cafeína (12). A cafeína afeta a produção de citocinas, a produção de radicais livres, produção de anticorpos, concentração de leucócitos, peso dos órgãos do sistema imune, quimiotaxia de leucócitos, a função NK (natural killer), liberação de histamina, produção de mieloperoxidase, hipersensibilidade *in vivo* a apoptose celular (4 6). Resultados pioneiros sobre a farmacocinética da cafeína em modelo clínico de cafeína administrada por via oral, mostrando níveis plasmáticos 24 h após o tratamento de $13,77 \pm 0,97 \mu\text{g/mL}$ (13).

Os objetivos desta pesquisa foram 1) avaliar a dose eficaz de MTX aplicada em reprodutoras de granjas GRSC (Granjas de Suínos com mínimo de Doenças) imediatamente antes do dia previsto do parto e nos leitões no primeiro dia de vida no controle de diarreia em leitões na fase de maternidade avaliado pela mortalidade por diarreia; 2) avaliar, em leitões, o peso de leitões na saída da maternidade, mortalidade geral no 2º semestre de 2022; 3) avaliar, em leitões, o peso de leitões na saída da maternidade, mortalidade geral e mortalidade por diarreia na saída da maternidade provenientes de 5.716 reprodutoras de dezembro de 2022 a novembro de 2023. Obs. todas as reprodutoras pertenciam à mesma granja produtoras de leitões cujos parâmetros reprodutivos eram: peso médio ao desmame igual 5,8 kg e mortalidade geral igual a 8,1:-

MATERIAL E MÉTODOS

Todos os suínos destes experimentos pertenciam às mesmas granjas GRSC localizadas no estado de Santa Catarina.

1. Para avaliar a dose eficaz de MTX aplicada em reprodutoras imediatamente antes do dia previsto do parto e nos leitões no primeiro dia de vida no controle de diarreia em leitões na fase de maternidade avaliado pela mortalidade por diarreia.

Material: 52 reprodutoras divididas em 3 grupos segundo a dose de MTX (A = 50g; B = 100g e C = 150g) oriundas de granjas GRSC de Santa Catarina e respectivos 396 leitões.

Método: para cada reprodutora foi administrada cafeína, por via oral imediatamente antes da data prevista do parto, 50 g (Grupo A); 100g (Grupo b) e 150g (Grupo C). Para leitões, foi administrada cafeína na dose de 1,0 ml por via oral no 1º dia de vida. Resultados constantes na Tabela 1.

2. Para avaliar, em leitões, o peso de leitões na saída da maternidade, mortalidade geral e mortalidade por diarreia na saída da maternidade.

Material: 412 reprodutoras oriundas de 3 granjas GRSC que abastecem a maternidade e 5.690 leitões divididos em 5 sucessivos lotes. Valores de referência de peso de leitões ao desmame e mortalidade geral foram respectivamente iguais a 5,6 kg e 8,1% estimados no período de janeiro de 2019 a junho de 2022 na maternidade em estudo.

Método: para cada reprodutora foi administrada 100g de cafeína (52,5mcg/kg), por via oral imediatamente antes da data prevista do parto. Para leitões, foi administrada 1,0 ml (0,35g/L) de cafeína por via oral no 1º dia de vida. Resultados constantes na Tabela 2.

3. Para avaliar em leitões, o peso na saída da maternidade, mortalidade geral e mortalidade por diarreia na saída da maternidade de dezembro de 2022 a novembro de 2023.

Material: 74.315 leitões lactentes oriundos da mesma granja GRSC do experimento anterior (5.308 partos).

Método: para cada reprodutora foi administrada 100g de cafeína (52,5mcg/kg), por via oral imediatamente antes da data prevista do parto. Para leitões, foi administrada 1,0 ml (0,35g/L) de cafeína por via oral no 1º dia de vida. Resultados constantes na Tabela 3.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Resultados da avaliação da dose eficaz da cafeína (metilxantina/MTX) em reprodutoras e em leitões recém-nascidos pela mortalidade por diarreia. As mortalidades observadas foram 1,6% (Grupo A=50g de MTX), 1,55% (Grupo B=100g MTX) e 1,5% (Grupo C=150g MTX). Resultados encontram-se reunidos na Tabela 1 e que se referem à diarreia sem especificação de agente etiológico, é lícito concluir sobre o efeito imunomodulador da MTX como referido por (9).

Grupo experimental	Nº de reprod.	Nº de leitões	Mortalidade por diarreia (%)
A - 50 g/reprodut. e 1 ml/leitao	14	186	1,6 ^p
B - 100 g/reprodut. e 1 ml/leitao	14	178	1,5 ^p
C - 150 g/reprodut. e 1 ml/leitao	14	184	1,5 ^p
Controle (Sem MTX)	52	750	6,7 ^a

Tabela 1. Avaliação da dose eficaz de MTX aplicada nas reprodutoras via ração e nos leitões via oral. Santa Catarina, janeiro a junho de 2022.

Estatística em coluna: letras minúsculas em sobrescrito iguais são estatisticamente iguais e para letras diferentes tem- se $a > b$ ($\alpha = 0,05$)

Resultados de mortalidade de leitões foram estatisticamente iguais para as 3 doses de MTX aplicadas nas reprodutoras adicionada à ração e nos leitões diretamente por via oral.

Para os experimentos sucessivos selecionou-se a dose igual a 100g/reprodutora adicionada à ração e 1 ml/leitão.

Resultados da avaliação, em leitões oriundos de 412 reprodutoras tratadas com 100g de MTX por via oral e 1ml/leitão em 5.691 leitões por via oral, o peso de leitões na saída da maternidade, mortalidade geral e mortalidade por diarreia na saída da maternidade no período de julho a dezembro de 2022. Resultados estão reunidos na Tabela 2.

Lote Nº	Nº de matrizes	Nº de leitões	Indicadores		
			Peso ao desmame (Kg)	Mort. Geral (%)	Mort. Diarreia (%)
1	55	722	6,0 ^A ± 1,43	6,1 ^{Ca} ± 0,90	0,4 ^a ± 0,002
2	83	1137	5,9 ^A ± 1,38	8,2 ^{Da} ± 0,81	0,1 ^a ± 0,001
3	95	1357	5,8 ^A ± 1,40	6,1 ^{Ca} ± 0,65	0,2 ^a ± 0,001
4	83	1132	6,0 ^A ± 1,84	6,6 ^{Ba} ± 0,74	0,2 ^a ± 0,002
5	96	1343	6,3 ^A ± 1,55	7,8 ^{Cb} ± 0,73	0,1 ^a ± 0,001
Total	412	5.691	6,0^A ± 1,42	7,0 ± 0,77	0,12 ± 0,004

Tabela 2. Indicadores de saúde e de produtividade em leitões de maternidade oriundos de reprodutoras receberam com 100 g de MTX adicionada à ração e leitões que receberam 1ml de MTX via oral ao nascer. Santa Catarina, julho a dezembro 2022.

Estatística em coluna: letras em coluna sobrescrito maiúsculas e iguais são estatisticamente iguais e para letras diferentes tem-se C < B < A para probabilidade de erro igual a 0,05 (α).

Estatística em linha: letras em linha sobrescrito minúsculas e iguais são estatisticamente iguais e para letras diferentes tem-se a < b para probabilidade de erro igual a 0,05 (α)

Pela observação da Tabela 2 é lícito concluir que a mortalidade geral de 7,0% foi estatisticamente inferior a 8,1% para o nível de rejeição adotados de 0,05.

Resultados da avaliação, em leitões oriundos de 5.716 reprodutoras tratadas com 100g de MTX por via oral, o peso de 74.315 leitões na saída da maternidade, mortalidade geral e mortalidade por diarreia na saída da maternidade no período de dezembro 2022 a novembro de 2023. Resultados estão reunidos na Tabela 3.

VARIÁVEL	FREQÜÊNCIA
Nº de reprodutoras suínas	5.716
Nº de leitões nascidos	74.315
Nº de leitões desmamados	69.137
Mortalidade geral de leitões	6,94%
Mortalidade de leitões por diarreia	0,06%

Tabela 3. Indicadores de saúde e de produtividade em leitões de maternidade oriundos de reprodutoras tratadas com 100 g de MTX adicionada à ração e leitões que receberam 1ml de MTX via oral ao nascer. Santa Catarina, dezembro 2022 a novembro de 2023.

Resultados de mortalidade por diarreia observado no experimento 3 foi estatisticamente igual ao obtido no experimento 2 e é licito inferior que a metilxantina (MTX) nas doses de 100 g de MTX adicionada à ração e leitões que receberam 1ml de MTX via oral ao nascer reduz significativamente a mortalidade por diarreia na maternidade. Nesse sentido a cafeína (Metilxantina) além de sua eficácia pela ação direta sobre o parasito também atua modulando a imunidade inata e adquirida com proliferação de linfócitos (6, 7, 19) e melhorando a microcirculação do órgão afetado (15). Conseqüentemente, a administração de cafeína em reprodutoras por via oral em porcas no dia anterior ao parto foi capaz de melhorar a vitalidade de leitões recém-nascidos (13); e a administração em leitões apresentou melhores resultados no fisiometabolismo aumentando ganho de peso ao desmame (18)

CONCLUSÃO

A administração por via oral de metilxantina em reprodutoras no dia que antecede ao nascimento e em leitões no dia do nascimento promoveu aumento do ganho de peso de leitões na fase de maternidade em 22%, redução da mortalidade geral em 14% e mortalidade decorrente de diarreia foi igual a 0,12%. Estes resultados permitem recomendar o emprego de metilxantina em reprodutoras na forma de pó misturada à ração e em leitões recém-nascidos na forma líquida por via oral para a redução da mortalidade por diarreia.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, A.A.L.P.; FARAH, A.; SILVA, D.A.M.; NUNAN, E.A.; GLÓRIA, M.B.A. Antibacterial Activity of Coffee extra Extracts and Selected Coffee Chemical Compounds against Enterobacteria. **J. Agric. Food Chem.** v. 54, p. 8738–8743, 2006.
2. ALMEIDA, F.S.; RIGOBELLO, E.C.; MARIN, J.M.; MALUTA, R.P.; ÁVILA, F.A. Diarreia suína: estudo da etiologia, virulência e resistência a antimicrobianos de agentes isolados de leitões na região de Ribeirão Preto – SP, Brasil. **Ars Veterinária**, v. 23, n.3, p. 131-37, 2007.
3. BRITO, B.J.; FILIPPENSEN, L.F.; MORÉS, N.; BRENTANO, L.; BRITO, M.P.A.V. etiologia da diarreia de leitões lactentes em granjas suínícolas do sudeste do Paraná. **Semina: Ci. Agrár.**; Londrina, v.16, n.1, p. 13-17, 1995
4. COWAN, M.M. Plant products as antimicrobial agents. **Clin. Microbiol. Rev.** v. 12, p. 564–582, 1999.
5. FARANI, P.S.G.; FERREIRA, B.I.S.; GIBALDI, D.; LANNES-VIEIRA, J.; MOREIRA, O.C. A modulação dos níveis de miR-145-5p e miR-146b-5p está ligada à redução da carga parasitária em cardiomioblastos infectados pelo H9C2 *Trypanosoma cruzi*. **Scientific reports**, v. 1, n. 1436, 2022.
6. HERRIGAN, L.A.; KELLY, J.P.; CONNOR, T.J. Immunomodulatory effects of caffeine: Friend or foe? **Pharmacology & Therapeutics**, v.111, 877–892, 2006.

7. KOVÁCS, E.G.; ALATSHAN, A.; BUDAI, M.M.; CZIMMERER, A.; BÍRÓ, E.; BENK, S. Caffeine Has Different Immunomodulatory Effect on the Cytokine Expression and NLRP3 Inflammasome Function in Various Human Macrophage Subpopulations. **Nutrients**, v. 13, n. 7, p. 2409, 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13072409>.
8. KRISKO, A.; KVEDER, M.; PIFAT, G. Effect of caffeine on oxidation susceptibility of human plasma low density lipoproteins, **Clinica Chimica Acta**, v. 355, p. 4753, 2005.
9. LABRO, M.T. Antibacterial agentes-phagocytes: new concepts for old in immunomodulation. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.10, p.11–21, 1998 .
10. LEE, C. Antioxidant ability of caffeine and its metabolites based on the study of oxygen radical absorbing capacity and inhibition of LDL peroxidation. **Clinica Chimica Acta**, v. 295, p. 141-154, 2000.
11. LORENZETTI, E.; STIPP, D.T.; POSSATTI, F.; CAMPANHA, J.E.T.; ALFIERI, A.F.; ALFIERI, A.A. Diarrhea outbreaks in suckling piglets due to rotavirus group C single and mixed (rotavirus group A and B) infections. **Pesq. Vet. Bras**. v. 34, n.5, p. 391-7, 2014
12. MA, Y.X.; WU, X.H.; SHI WU, H.S.; DONG, Z.B.; YE, J.H.; ZHENG, X.Q.; LIANG, Y.R.; LU, J.L. Different Catabolism Pathways Triggered by Various Methylxanthines in Caffeine-Tolerant Bacterium *Pseudomonas putida* CT25 Isolated from Tea Garden Soil. **J. Microbiol. Biotechnol.** v. 28, n. 7, p. 1147-1155, 2018. <https://doi.org/10.4014/jmb.1801.01043>.
13. MENOZZI, A. , MAZZONI, C. , SERVENTI, P. , ZANARDELLI, P. , BERTINI, S. Farmacocinética da cafeína oral em porcas: um estudo piloto. **Avaliação de Animais de Grande Porte**, v. 21, n. 5, p. 207-210, 2015.
14. OROZCO-GREGORIO, H.; BONILLA-JAIME, H.; MOTA-ROJAS, D.; TRUJILLO-ORTEGA, M.E.; ROLDAN-SANTIAGO, P.; MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ, R.; BORDERAS-TORDESILLAS, F.; FLORES-PEINADO,S.; MORA-MEDINA, P; RAMÍREZ-NECOECHEA, R. Efeitos da administração subcutânea de cafeína no perfil fisiometabólico de leitões neonatos de baixo peso. **Animal Production Science**, v. 52, n. 11, p, 981-990, 2011. <https://doi.org/10.1071/AN11199>.
15. SAHA, S.; NAMAI, F.; NISHIYAMA, K.; VILHENA, J.; KITAZAWA, H. Papel dos probióticos imunomoduladores no alívio das diarreias bacterianas em leitões: uma revisão sistemática. **Ver. Ciência Anm e Biotec**. v. 15, n. 112, 2024
16. SHEKUNOV, E.V.; EFIMOV, S.A.; YUDINTCEVA, N.M.; MURYLEVA, A.A.; ZARUBAEV, V.V.; SLITA, A.V.; OSTROUMOVA, O.S. Plant Alkaloids Inhibit Membrane Fusion Mediated by Calcium and Fragments of MERS-CoV and SARS-CoV/SARS-CoV-2 Fusion Peptides. **Biomedicines**. v. 9, p. 143, 2021 <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101434>. <https://www.mdpi.com/journal/biomedicine>.
17. SEO, M.H.; EO, M.Y.; NGUYEN, T.H.N.; YANG, H.J.; KIM, S.M. Efeitos imunomoduladores da pentoxifilina: perfis de dados com base na sinalização celular RAW 2. **Appl. Ciência**, v. 11, n. 17, 2021. 8273; <https://doi.org/10.3390/app11178273>.
18. SINGH. N.K. Estudos in silico de alguns antifúngicos naturais, sintéticos e semi-sintéticos por sua natureza de múltiplos direcionamentos/ in-silico studies of some natural, synthetic and semi-synthetic antifungal drugs for their multi-targeting nature. **J. of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences**, v. 8, n.1, p.711-716, 2018. **jmbfs.2018.8.1.711-716**.
19. VAN FURTH, A. M., SEIJMONSBERGEN, E. M., LANGERMANS, J. A. M., VAN DER MEIDE, P., & VAN FURTH, R. Effect of xanthine derivatives and dexamethasone on *Streptococcus pneumoniae*-stimulated production of tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 β and IL-10 by human leukocytes. **Clin Diagn Lab Immunol**, v. 2, p. 689–692, 1995.
20. VIEIRA, S. **Bioestatística. Tópicos avançados**. 3ª ed. Editora Elsevier, 278p, 2010