



ARTIGO 313

IMPORTÂNCIA NUTRICIONAL DA ARGININA EM DIETAS DE AVES¹

Nutritional importance of arginine in poultry diets

Valdir Ribeiro Junior², Cleverson Luiz Nascimento Ribeiro², Rodrigo Knop Gazzi Messias², Tatiana Cristina Rocha²

RESUMO: A avicultura industrial brasileira tem se destacado nos últimos anos no cenário internacional devido a sua grande capacidade produtiva. Entre os fatores que permitiram esse resultado, a nutrição tem merecido grande destaque sendo tema de muitos estudos e umas das áreas mais avançadas dentro do sistema de produção. O conhecimento das exigências nutricionais e a utilização de aminoácidos cristalinos, além de reduzir custos permitem a obtenção de excelentes resultados produtivos. Entre os aminoácidos essenciais a arginina possui grande importância porque auxilia o sistema imunológico como também em situações de estresse provocado pelo calor ambiental. Assim, essa revisão foi realizada com o objetivo de discutir a importância fisiológica da arginina e também apresentar resultados experimentais sobre exigência e metabolismo da arginina nas aves domésticas.

Palavras-chave: Nutrição, arginina, metabolismo, avicultura

ABSTRACT: The poultry industry in Brazil has been highlighted in recent international scenario due to its large production capacity. Among the factors that contributed to this performance, nutrition deserves attention because is subject of many studies and one of most advanced areas within the production system. The Knowledge of nutritional requirements and utilization of crystalline amino acids in poultry diets may reduce costs and also, they result on high efficiency production. Among the essential amino acids, arginine has great importance for birds because it helps immune system and reduces environmental stress. Thus, this revision aimed to discuss the importance of arginine and to present experimental results on arginine requirement upon metabolism in poultry production.

Keywords: Nutrition, arginine, metabolism, poultry

¹Parte da tese de doutorado do primeiro autor

²Departamento de Zootecnia, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa – MG. valribjunior@yahoo.com.br



INTRODUÇÃO

A avicultura tem se destacado nas últimas décadas dentro do agronegócio brasileiro devido a sua grande capacidade produtiva e ao imenso volume de carne exportado pelo Brasil. Dentro desse contexto a utilização de novas tecnologias e o estudo de exigências nutricionais das aves tem apresentado relevante contribuição. Muitos estudos têm sido realizados nos últimos anos para identificar essas exigências, principalmente em relação aos aminoácidos essenciais utilizando como base o conceito de proteína ideal (Pessoa et al., 2012). Dentre os aminoácidos essenciais, a arginina tem sido tema de grande interesse dos pesquisadores devido a grande importância que ela representa para o organismo, principalmente em situações de estresse imunitário e de calor ambiental. Além disso, a arginina possui também comprovada relevância em outras rotas metabólicas no organismo animal como, por exemplo, na produção de poliaminas, ornitina, prolina e na secreção de hormônios (Sanz et al., 2004).

Dessa forma, essa revisão foi realizada com o objetivo de discutir as principais funções metabólicas do aminoácido arginina para a fisiologia e metabolismo das aves, assim como também apresentar resultados de pesquisa recente sobre seu estudo na nutrição de aves.

ARGININA

A arginina (Figura 1) é um aminoácido considerado semi-essencial para os mamíferos, mas essencial para as aves. Ela é o aminoácido de caráter mais básico, possuindo pKa de 12,5 e contribuindo para a presença de cargas positivas nas estruturas das proteínas que a contém.

Este aminoácido dibásico é encontrado em todas as células de mamíferos e é um intermediário em vias metabólicas da síntese de proteínas para o armazenamento de energia e para a eliminação de resíduos nitrogenados.

A importância de arginina para o funcionamento do sistema imunitário tem sido estudada amplamente e promoveu o desenvolvimento do conceito de imunonutrição (Evoy et al., 1998).

Atualmente são conhecidas diversas funções metabólicas relacionadas à arginina (Figura 2), como por exemplo, a capacidade de atuar como precursor na síntese de ornitina, que é utilizada como substrato na produção de prolina, glutamato e poliaminas; a capacidade de estimular a secreção de uma variedade de hormônios, principalmente o hormônio do crescimento, prolactina, insulina e glucagon; promover o aumento da cicatrização de feridas, além de melhora na função das células imunes; possui também papel fundamental no ciclo da uréia, eliminando compostos nitrogenados não essenciais (Sanz et al., 2004).

Além dessas ações, a arginina é utilizada pela enzima denominada óxido nítrico sintase para a formação do óxido nítrico. Na verdade, a arginina é o único precursor conhecido do óxido nítrico (NO), uma molécula com importante função vasodilatadora que auxilia na regulação da pressão arterial, como também, com função neurotransmissora e de defesa do sistema imunológico (Muscara and Wallace, 1999).

ARGININA E PRODUÇÃO DE ÓXIDO NÍTRICO (NO)

O óxido nítrico (NO) é uma molécula gasosa simples, habitualmente encontrada no ar atmosférico em pequenas quantidades, altamente tóxica devido à presença de radical livre (elétron extra) que a torna um agente químico altamente reativo. Quando diluído, o NO tem uma meia vida de menos de 10 segundos devido à sua rápida oxidação a nitrito e nitrato. O NO liga-se à hemoglobina e outras proteínas que contém o núcleo heme levando ao término de sua atividade biológica (Snyder et al., 1992).

O óxido nítrico (NO) é uma molécula que desempenha um papel central em uma variedade de funções, incluindo, a vasodilatação, a memória, o peristaltismo, a ereção peniana, cito-toxicidade e o controle de várias secreções endócrinas e exócrinas nos sistemas cardiovascular, nervoso central, imunológico e reprodutivo (MacMicking et al, 1997).

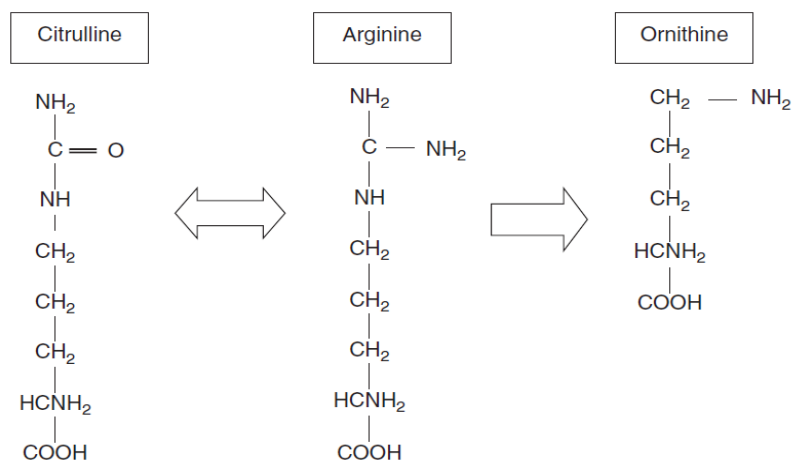


FIGURA 1. Estrutura das moléculas citrulina, arginina e ornitina (adaptado de Duff and Daly, 2002).

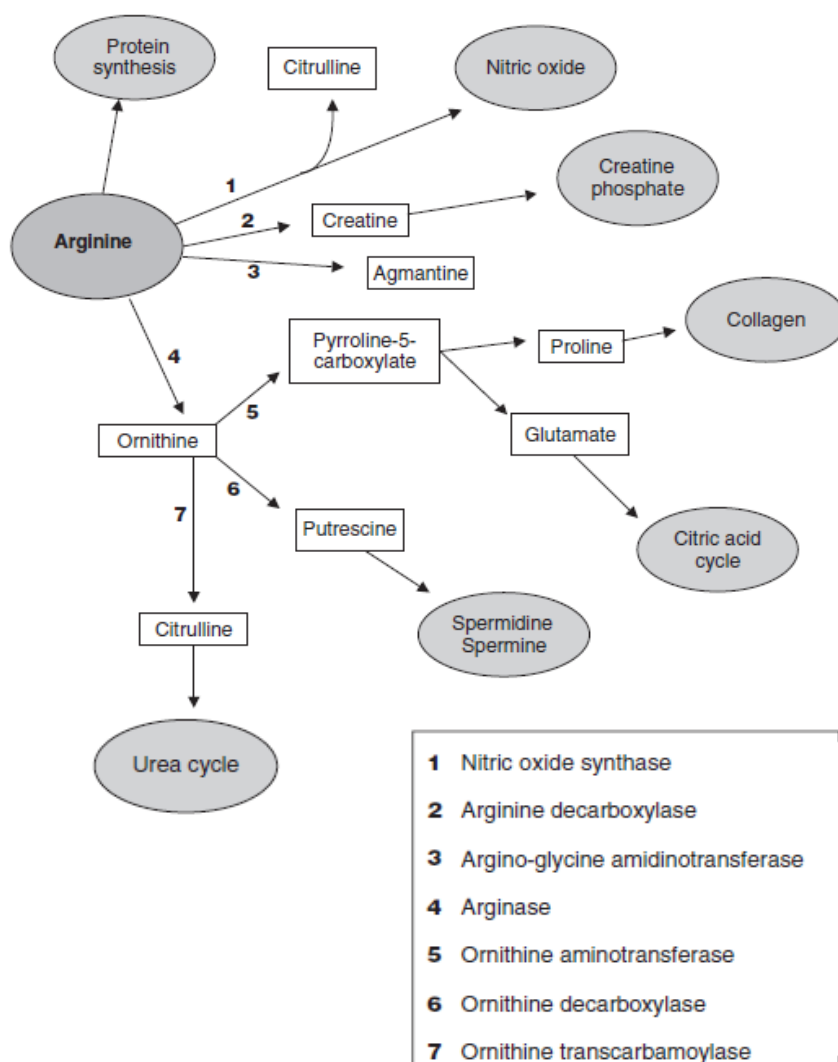


FIGURA 2. Um esquema simplificado do metabolismo da arginina, mostrando as principais enzimas, moléculas intermediárias e produtos finais (adaptado de Duff and Daly, 2002).



TABELA 1. Efeitos do NO (óxido nítrico) como mensageiro ou toxina no mesmo tecido, conforme concentração tissular relativa (adaptado de Flora Filho and Zilberstein, 2000).

Tecido	NO mensageiro	NO toxina
Vasos sanguíneos	Antitrombótico, proteção à isquemia, antiaterosclerótico, inibição de proliferação do músculo liso, antiadesivo plaquetário.	Choque séptico, inflamação, síndrome de reperfusão após isquemia, extravasamento microvascular, arteriosclerose.
Coração	Perfusão coronariana, inotrópico negativo.	Choque séptico, síndrome de reperfusão após isquemia.
Pulmões	Manutenção ventilação-perfusão, motilidade bronquiolar, secreção de muco, defesa imune.	Alveolite autoimune,
Rins	Feed-back túbulo-glomerular, perfusão glomerular, secreção de reína.	Glomerulonefrite.
SNC	Memória tardia, fluxo sanguíneo e isquemia, secreção neuroendócrina, controle visual e olfativo.	Neurotoxicidade, aumento irritabilidade (pró-convulsivo), enxaqueca, hiperalgesia.
Pâncreas	Secreção endócrina/ exócrina.	Destruição de células β
Intestino	Fluxo sanguíneo, peristaltismo, secreção exócrina, proteção de mucosa, antimicrobiano, antiparasitário.	Dano de mucosa (hemorragia digestiva), mutagênese.
Tecido imunológico	Antimicrobiano, antiparasitário, antitumoral.	Antitransplante, doença do enxerto-hospedeiro, inflamação, choque séptico, dano tissular.

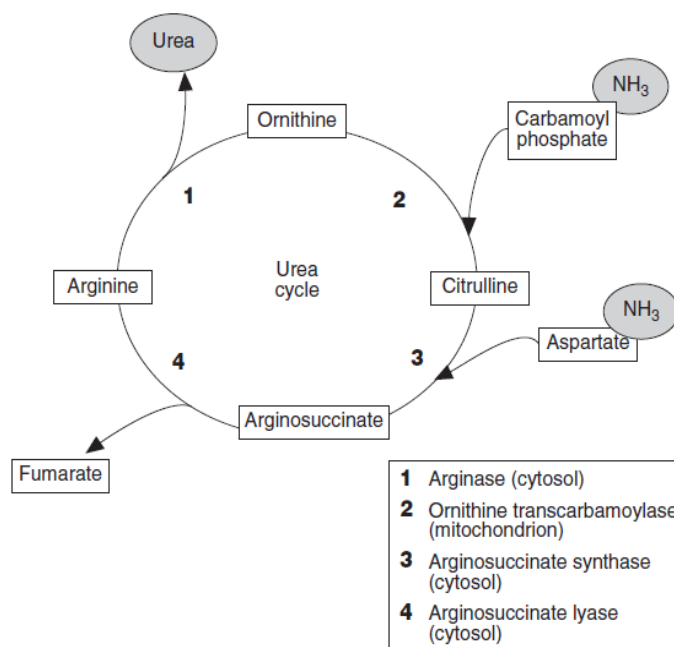


FIGURA 4. Ciclo da uréia (adaptado de Duff and Daly, 2002).



ARGININA E A PRODUÇÃO DE POLIAMINAS

As poliaminas putrescina, espermidina, espermina são moléculas encontradas em todas as células eucarióticas. Elas são sintetizadas a partir da arginina através ornitina e ornitina descarboxilase. A função metabólica dessas moléculas ainda não está totalmente lucidada, entretanto, sabe-se que elas são importantes a baixas concentrações para a viabilidade celular e que seus níveis tendem a aumentar durante o crescimento, diferenciação e proliferação celular. Na literatura é relatado que a inibição da síntese de poliaminas, utilizando DL-alfa-difluorometilornitina (DMFO) (um inibidor competitivo da ornitina-descarboxilase), leva a uma redução da viabilidade celular, devido a interrupção do ciclo celular na fase S e inibição da diferenciação celular (Duff and Daly, 2002).

ARGININA E A PRODUÇÃO ENDÓCRINA

Os níveis plasmáticos elevados de arginina têm sido correlacionadas com o aumento da secreção de vários hormônios, incluindo a prolactina e o hormônio do crescimento da pituitária, a insulina, o glucagon, o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e as catecolamina (Barbul, 1996).

A prolactina possui importante função em vários estágios de maturação de células dendríticas e no desenvolvimento das citocinas T-helper-1. A prolactina induz a maturação de células dendríticas a partir dos monócitos, através do aumento da sua expressão para as moléculas apresentadoras de antígenos MHC classe II e também para moléculas co-estimulatórias. A expressão de CD40, uma proteína co-estimuladora encontrado em células apresentadoras de antígeno, também é regulada positivamente pela prolactina que também pode estimular a liberação de citocinas do tipo T-helper-1 pelas células T na ausência de células dendríticas (Matera et al., 2000).

O hormônio do crescimento não é normalmente exigido para o desenvolvimento dos tecidos linfoides do corpo, entretanto, em situações de estresse imune esse hormônio pode potencializar as respostas de produção de citocinas pelas células T, como também melhorar a capacidade de apresentação de antígenos das células dendríticas, além de aumentar o número de células progenitoras hematopoiéticas na medula óssea e induzir a hiperplasia do timo (Murphy e Longo, 2000).

Já o IGF-1 desempenha um papel importante na maturação dos linfócitos na medula óssea e em sua função na periferia. Em roedores, por exemplo, o IGF-1 pode retardar a involução do timo relacionada com a idade, como também, aumentar o número e a atividade de linfócitos (Hinton et al, 1995). Além disso, os efeitos tróficos do hormônio do crescimento no timo parecem ser mediados pelo IGF-1 (Duff and Daly, 2002).

ARGININA NA NUTRIÇÃO DE AVES

Diferente dos mamíferos que possuem a capacidade de converter o nitrogênio excedente no organismo em ureia para posterior eliminação, as aves produzem como metabólito final o ácido úrico (Figura 5). Devido a essa característica em seu metabolismo, as aves são incapazes de produzir endogenamente o aminoácido denominado arginina.

A arginina é considerada um aminoácido essencial para esses animais, principalmente na fase inicial, pelo fato do ciclo da ureia não ser funcional sendo necessário o seu fornecimento na dieta (Austic and Nesheim, 1971). Além disso, o óxido nítrico (NO) é sintetizado a partir da arginina pela NO sintase (NOS) e as aves possuem baixa atividade das enzimas carbamoyl phosphate synthetase, ornithine transcarbamoylase, e o sistema arginine-synthetase, que atuam na conversão da ornitina em citrulina e, por fim, na a produção de arginina (Tabela 2, Mora et al., 1965)

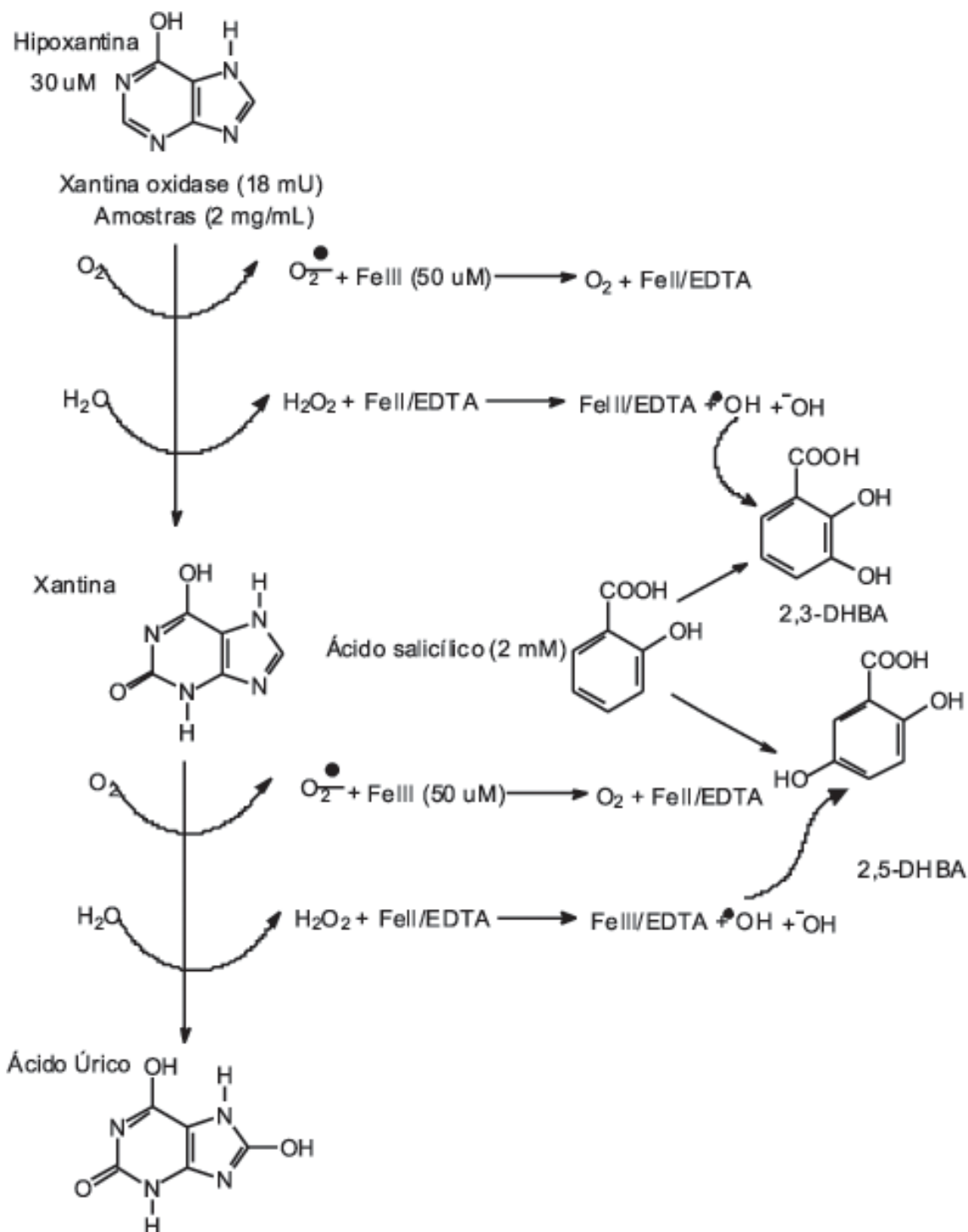


FIGURA 5. Rota metabólica de produção do ácido úrico
(Fonte: <http://www.scielo.br/img/revistas/qn/v32n3/a13fig04.gif>)



TABELA 2. Atividade das enzimas do ciclo da ureia no fígado de diferentes espécies (adaptado de Mora et al., 1965)

Nome comum	Nome científico	A.L.D., Abaixo do limite de detecção. Atividade enzimática (μ moles/hr.fg. wet wt.)				Percentagem de N excretado	
		Carbamoi l fosfato sintetase	Ornitina Trans- carbamoylas e	Sistema Arginina- sintetase	Arginas e	Uréia	Ácido úrico
Rato	Rattus norvegicus	260	18000				
		275	21600				
		247	18000				
Mouse							
Ajax	Mus musculus	180	14500	66-0	79000	90	
DBA		180	14500	67-0	76800	(Schimk	---
strain		165	13000	60-0	68500	e,1962b)	
Sapo	Rana montezumae	225	18000	90-0	80000	90	
		237	18000	90-0	96000	(Brown	---
		211	9450	42-0	51000	et al., 1959)	
Tartaruga Semi-aquática	Pseudemys scriptae	140	7570	46-0	45600	50	
		144	8100	43-0	60000	(Moyle,	---
		120	7500	43-0	55000	1949)	
Poedeira White Leghorn	Gallus domesticus	A.L.D.	A.L.D.	A.L.D.	140 120	---	(Brown et al. 1959)

Na nutrição de aves, muitos estudos têm sido realizados para determinar a exigência nutricional de arginina e a relação ideal arginina: lisina digestível. As tabelas brasileiras para aves e suínos (Rostagno et al., 2011) preconizam a relação arginina: lisina digestível de 108 para frangos de corte na fase inicial e de crescimento. Campos et al., 2012; Thon et al., 2010; Stringhini et al., 2007; Atencio et al., 2004 realizaram estudos com o intuito de determinar a exigência nutricional de arginina para frangos de corte na fase inicial de vida e obtiveram, respectivamente, os valores de 1,080%; 1,363%; 1,46% e 1,31% de arginina digestível equivalentes à relações arginina: lisina digestível de 100, 111, 139 e 105 %. Gadelha (2004) e Kidd et al., (2001) verificaram que níveis semelhantes aos recomendados pelo NRC (1994) para a fase inicial, 1,25% de arginina digestível, seriam suficientes para

suportar um bom crescimento e manter as funções imunológicas das aves.

Para galinhas poedeiras, as tabelas brasileiras para aves e suínos (Rostagno et al., 2011) preconizam as relações arginina: lisina digestível de 107, 108, 110 e 100, respectivamente para as fases: inicial, cria, recria e postura.

Outros estudos realizados com aves tem tido como foco principal a suplementação da arginina visando fornecer uma quantidade adicional desse aminoácido possivelmente necessária em situações específicas de estresse, como o estresse imunológico e o ambiental (calor). D'Amato and Humphrey (2010), avaliando marcadores de utilização da arginina no sistema imunológico de pintos de corte observaram que os níveis dietéticos de arginina de 1,2 % na dieta aumentaram a quantidade de mRNA codificada para a utilização de arginina pelas células do sistema imune na fase de desenvolvimento



(timócitos) e manutenção (células mononucleares do sangue periférico), como também, aumentaram o percentual de monócitos na corrente sanguínea.

Em um estudo onde foi adotado desafio por meio de um vírus, Munir et al., (2009) avaliaram os efeitos da suplementação dietética da arginina na resposta imune de frangos de corte vacinados e desafiados contra o vírus da síndrome do hidropericárdio (HPSV), comparando com 2 drogas usadas como referência (ciclofosfamida e ciclosporina). Os autores observaram que a taxa de sobrevivência foi maior nos animais vacinados contra HPSV que receberam a suplementação dietética de arginina quando comparados com os animais que receberam a ciclofosfamida, a ciclosporina tratada e foram HPS-vacinados e também com os animais do controle não vacinados e não tratados após o desafio com HPSV. Dessa forma, foi possível concluir que a suplementação dietética de arginina teve efeitos benéficos na resposta imune de frangos de corte contra a HPSV. Da mesma forma, em uma pesquisa com desafio de bronquite viral, Lee et al., (2002) estudaram os efeitos de arginina dietética sobre possíveis mudanças na população de leucócitos no sangue e do trato respiratório de frangos inoculados com o vírus da bronquite infecciosa (IBV) cepa M41, observaram que à medida que aumentou a arginina na dieta, a porcentagem e do número de heterófilos (H) e a razão H / linfócito no sangue das aves aumentou e também a porcentagem de células CD8⁺ foi maior nas aves alimentadas com a dieta adequada e a dieta contendo um nível elevado de arginina, demonstrando que a arginina na dieta influencia o caráter da resposta imune de frangos com IBV.

Avaliando a exigência de arginina no período inicial sobre o desenvolvimento imunológico de frangos de corte, Jahanian (2009), observaram que os pintinhos de corte com deficiência de arginina na dieta diminuíram a proporção de heterófilos no sangue, além disso, a reação da pele a fito hemaglutinina P foi prejudicada quando as dietas foram baixas no conteúdo de e proteína bruta (PB). Do mesmo modo, uma diminuição nos níveis de PB e arginina dietéticas,

diminuiu a resposta de produção de anticorpos para o vírus da doença de Newcastle. Assim, os autores por meio da análise broken-line indicam que a exigência de arginina para pintos de corte na fase inicial para desenvolver as funções imunológicas ideais (107 % dos valores do NRC) são maior do que aqueles para o máximo crescimento (101 %) ou a eficiência alimentar (103 %) e são dependentes concentração de proteína na dieta.

Alguns estudos também tem avaliado a combinação da suplementação de arginina com outros nutrientes que, da mesma forma, estão envolvidos com a capacidade de melhorar a imunidade das aves, como por exemplo, as vitaminas. Abdukalykova et al., (2008) testaram os efeitos da vitamina E (VE) e arginina nas subpopulações de linfócitos T no sangue após a vacinação de um vírus da doença de Gumboro (20 dias de idade, n = 54). Os autores avaliaram os níveis de arginina de 1,2% ou 2,2%) e três níveis de VE de 40, 80, ou 200 UI / kg de ração e verificaram que a combinação de arginina (2,2%) e suplementação de níveis superiores ao da indústria de VE (80 UI / kg), tem um importante efeito sobre a resposta imunitária de frangos de corte através do aumento da quantidade de células T e células B e as células CD4⁺ e CD8⁺ das subpopulações de linfócitos, sugerindo que arginina e a VE podem ter efeitos complementares sobre o sistema imunitário de frangos de corte diminuindo o estresse e na melhorando o estado de saúde e bem-estar dos animais. Da mesma forma, Ruiz-Feria (2009) e Bautista-Ortega and Ruiz-Feria (2010) avaliaram a arginina em combinação com as vitaminas E e C e concluíram que o efeito sinérgico desses nutrientes era benéfico para o sistema antioxidante como também para melhorar a vasodilatação pulmonar e a circulação das aves quando submetidas a condições ambientais e de saúde desfavoráveis aos animais.

Considerando as condições ambientais como foco de estudo, pesquisadores têm investigado se a arginina dietética poderia auxiliar as aves, minimizando o estresse provocado por



condições ambientais desfavoráveis. Ruiz-Feria et al., (2001) avaliaram o desempenho, mortalidade por ascite e as concentrações de plasma de arginina, ureia e ornitina em frangos de corte expostos a baixas temperaturas (média de 16 C°) após 21 dias de idade. Os autores observaram que os níveis plasmáticos de arginina, ureia e ornitina aumentavam nos tratamentos que recebia arginina por meio da água e que a arginase renal deveria ter sido prontamente ativada devido a isso, entretanto, não foram observados efeitos no desempenho e na mortalidade por ascite por causa fornecimento de arginina via água.

Em uma revisão discutindo o efeito do ambiente térmico sobre a exigência de aminoácidos em aves, Teixeira and Baião (2012) relatam a importância da arginina dietética para frangos de corte em situações de estresse térmico, como por exemplo, altas temperaturas ambientais. Balnave & Oliva (1991), verificaram que a digestibilidade da arginina diminuía significativamente com o aumento da temperatura ambiente (30°C) enquanto que a da lisina parecia não ser afetada. Mendes et al. (1997) verificaram que o aumento da relação arginina: lisina digestível melhorava a conversão alimentar e o rendimento de carcaça com redução da gordura abdominal em frangos de corte, criados sob diferentes condições ambientais (quente, neutro e frio). Gadelha (2004) demonstrou que a suplementação de arginina em níveis mais elevados (2,06%) poderia contribuir para reduzir problemas de perna de aves em estresse por calor quando mantidas as relações de 105 a 110 com a lisina. No entanto, Costa et al., (2001) não observaram efeito do aumento da relação arginina:lisina digestível sobre o desempenho de frangos de corte de três a seis semanas de idade criados em condições de alta temperatura ambiental.

Para galinhas poedeiras, alguns trabalhos tem demonstrado a importância

metabólica da arginina para o processo de oviposição por estar diretamente relacionada com um hormônio neuro-hipofisário (arginina vasotocina). Takahashi et al., (1998) identificou a presença de receptores para a arginina vasotocina (AVT) na vagina do oviduto de galinhas e que em momentos próximos a oviposição ocorria uma intensa liberação do hormônio pela neuro-hipófise, mas após a oviposição esses níveis caíam drasticamente. Os autores também relacionaram a variação desse hormônio com contrações musculares no oviduto, demonstrando sua importância para a “caminhada” do ovo em direção à cloaca e consequentemente a oviposição. Da mesma forma, Takahashi and Kawashima, (2003) avaliaram o efeito do AVT por meio de uma injeção intravenosa do hormônio 16 h antes da e observaram que a oviposição foi aumentada em 100% quando foi adotada dose de AVT de até 1 µg, mas diminuiu quando a dose foi de 10 e 20 µg. Os autores concluíram que a “caminhada” do ovo ao longo do oviduto não era necessariamente causada pela entrada de ovo na vagina, mas em vez disso, deveria ser provocada pelo estímulo hormonal do AVT nos receptores presentes no tecido vaginal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a presente revisão, observamos a importância metabólica que a arginina possui para os organismos animais, relacionada à produção de outros aminoácidos, eliminação de resíduos nitrogenados, atuação no sistema imune, na vasodilatação, na produção de poliaminas e na produção de hormônios.

Também foi discutida a dependência nutricional de arginina pelas aves domésticas devido à sua incapacidade de produção endógena o que levou a vários estudos de exigência nutricional e dos efeitos metabólicos da arginina em frangos de corte e em galinhas poedeiras nos últimos anos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDUKALYKOVA, S.T.; ZHAO, X.; RUIZ-FERIA, C.A. Arginine and vitamin e modulate the subpopulations of t lymphocytes in broiler chickens. **Poultry Science**. v.87, p.50-55, 2008.



ATENCIO, A.; ALBINO, L.F.T.; ROSTAGNO, H.S.; CARVALHO, D.C.O.; VIEITES, F.M.; PUPA, J.M.R. Exigência de arginina digestível para frangos de corte machos em diferentes fases. **Revista Brasileira de Zootecnia**. v. 33, n. 6, p. 1456-1466, 2004.

Austic, R.E.; Nesheim, M.C. Arginine, ornithine and proline metabolism of chicks: Influence of diet and heredity. **Journal of Nutrition**. v.101, n.10, p.1403-1413, 1971.

BALNAVE, D.; OLIVA, AG. The influence of NaHCO_3 and sulfur amino acids on the performance of broilers at moderate and high temperatures. **Australian Journal of Agricultural Research**. v.42, p.1385-1397, 1991.

BARBUL, A. Arginine. In: Fisher, J.E. (ed.) **Nutrition and Metabolism in the Surgical Patient**. Little, Brown, New York, pp. 411–421, 1996.

BAUTISTA-ORTEGA, J.; RUIZ-FERIA, C.A. L-Arginine and antioxidant vitamins E and C improve the cardiovascular performance of broiler chickens grown under chronic hypobaric hypoxia. **Poultry Science**. v.89, p.2141-2146, 2010.

BURNEY, S.; TAMIR, S.; GAL, A.; TANNENBAUM, S.R. A mechanistic analysis of nitric oxide-induced cellular toxicity. **Nitric Oxide**. v.1, p.130–144, 1997.

CAMPOS, A.M.A.; ROSTAGNO, H.S.; NOGUEIRA, E.T.; ALBINO, L.F.T.; PEREIRA, J.P.L.; MAIA, R.C. Atualização da proteína ideal para frangos de corte: arginina, isoleucina, valina e triptofano. **Revista Brasileira de Zootecnia**. v.41, n.2, p.326-332, 2012.

COSTA, F.G.P.; ROSTAGNO, H.S.; TOLEDO, R.S.; ALBINO, L.F.T. Efeito da relação arginina:lisina sobre o desempenho e qualidade da carcaça de frangos de corte de 3 a 6 semanas de idade, em condições de alta temperatura. **Revista Brasileira de Zootecnia**. v.30, n.6, p.2021-2028 (supl.). 2001.

D'AMATO, J.L.; HUMPHREY, B.D. Dietary arginine levels alter markers of arginine utilization in peripheral blood mononuclear cells and thymocytes in young broiler chicks. **Poultry Science**. 89: 938-947, 2010.

DUFF, M.D.; DALY, J.M. 2002. Arginine and Immune Function. In: **Nutrition and immune function (Frontiers in nutritional science)**. 1rd edition, London-UK. 430p.

EVOY, D.; LIEBERMAN, M.D.; FAHEY, T.J.; DALY, J.M. Immunonutrition: the role of arginine. **Nutrition**. v.14, p.611–617, 1998.

FLORA FILHO, R.; ZILBERSTEIN, B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v.46, n.3, p.265-271, 2000.

GADELHA, A.C. **Resposta produtiva, imune e desenvolvimento ósseo de frangos de corte alimentados com diferentes relações de arginina e lisina digestíveis**, Jaboticabal: Universidade Estadual Paulista, 2004. 171p. Tese (Doutorado em Zootecnia) - Universidade Estadual Paulista, 2004.

HINTON, P.S.; PETERSON, C.A.; LO, H.C.; YANG, H.; MCCARTHY, D.; NEY, D.M. Insulin-like growth factor-I enhances immune response in dexamethasone-treated or surgically stressed rats



maintained with total parenteral nutrition. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v.19, p.444-452, 1995.

JAHANIAN, R. Immunological responses as affected by dietary protein and arginine concentrations in starting broiler chicks. **Poultry Science**. v.88, p.1818-1824, 2009.

KIDD, M.T.; PEEBLES, E.D.; WHITMARSH, S.K.; YEATMAN, J.B.; WIDEMAN JR, R.F. Growth and immunity of broiler chicks as affected by dietary arginine. **Poultry Science**, v.80, n.11, p.1535-1542, 2001.

LEE, J.-E.; AUSTIC, R.E.; NAQI, S.A.; GOLEMBOSKI, K.A.; DIETERT, R.R. Dietary arginine intake alters avian leukocyte population distribution during infectious bronchitis challenge. **Poultry Science**. v.81, p.793-798, 2002.

MACMICKING, J.; XIE, Q.; NATHAN, C. Nitric oxide and macrophage function. **Annual Review of Immunology**. v.15, p.323-350, 1997.

MATERA, L.; MORI, M.; GEUNA, M.; BUTTIGLIERI, S.; PALESTRO, G. Prolactin in autoimmunity and antitumor defence. **Journal of Neuroimmunology**. v.109, p.47-55, 2000.

MENDES, A.A.; WATKINS, S.E.; ENGLAND, J.A.; SALEH, E.A.; WALDROUP, A.L.; WALDROUP, P.W. Influence of dietary lysine levels and arginine:lysine ratios on performance of broilers exposed to heat or cold stress during the period of three to six weeks of age. **Poultry Science**. v.76, p.472-481, 1997.

MORA, J.; MARTUSCELLI, J.; ORTIZ-PINEDA, J.; SOBERON, G. The Regulation of Urea-Biosynthesis Enzymes in Vertebrates. **Biochemical Journal**. v.96, p.28-35, 1965.

MURPHY, W.J.; LONGO, D.L. Growth hormone as an immunomodulating therapeutic agent. **Immunology Today**. v.21, p.211-213. 2000.

MUSCARA, M.N.; WALLACE, J.L. Nitric oxide. The therapeutic potential of nitric oxide donors and inhibitors. **American Journal of Physiology**. v.276, p.1313-1316, 1999.

ROSTAGNO, H.S.; ALBINO, L.F.T.; DONZELE, J.L. et al. 2011. **Brazilian tables for poultry and swine: composition of feedstuffs and nutritional requirements**. 3rd edition, Viçosa: UFV. 252 p.

RUIZ-FERIA, C.A. Concurrent supplementation of arginine, vitamin E, and vitamin C improve cardiopulmonary performance in broilers chickens. **Poultry Science**. v.88, p.526-535, 2009.

RUIZ-FERIA, C.A.; KIDD, M.T.; WIDEMAN, R.F. Plasma levels of arginine, ornithine, and urea and growth performance of broilers fed supplemental L-arginine during cool temperature exposure. **Poultry Science**. 80:358-369, 2001.

SAMAR, B.; TAMIR, S.; GAL, A.; TANNENBOUM, S.R. A mechanistic analysis of nitric oxide-induced cellular toxicity. **Nitric Oxide: Biology and Chemistry**, v.1, p.130-144, 1997.

SANZ, A.; CELAYA, S.; GRACIA, P.; GRACIA, M.L.; ALBERO, Y.R. Inmunonutrición. **Endocrinología y Nutrición**. v.51, n.4, p.202-17.



SNYDER, S.H; BREDET, D.S. Biological role of nitric oxide. **Scientific American**. v.266, n.5, p.68-77, 1992.

STRINGHINI, J.H.; CRUZ, C.P.; THON, M.S.; ANDRADE, M.A.; LEANDRO, N.S.M.; CAFÉ, M.B. Níveis de arginina e lisina digestíveis na dieta de frangos de corte na fase pré-inicial. **R. Bras. Zootec.** v.36, n.4, p.1083-1089 (supl.). 2007.

TAKAHASHI, T.; KAWASHIMA, M.; YASUOKA, T.; TANAKA, K. Arginine Vasotocin Receptor in the Vagina of the Oviduct of the Hen. **Poultry Science**. v.77, p.1699-1703, 1998.

TAKAHASHI, T.; KAWASHIMA, M. Arginine vasotocin induces bearing down for oviposition in the hen. **Poultry Science**. v.82, p.345-346, 2003.

TEIXEIRA, M.P.F.; BAIÃO, N.C. Efeito do ambiente térmico sobre a exigência aminoacídica de aves. **Revista Eletrônica Nutritime**. v.9, n.1, p.1693-1703, 2012.

THON, M.S.; STRINGHINI, J.H.; JARDIM FILHO, R.M.; ANDRADE, M.A.; CAFÉ, M.B.; LEANDRO, N.S.M. Níveis de proteína e de arginina digestível na ração pré-inicial de frangos de corte. **Revista Brasileira de Zootecnia**. v.39, n.5, p.1105-1111, 2010.