CAPÍTULO 6

Eucalipto e romã como imunoestimulantes e antioxidantes naturais para tilápia e pacu: mecanismos, aplicações e perspectivas

Samuel Ijabo Ogah[1], Mateus Luan da Rosa Bosse[1], Edirlene Andréa Arnhold[1], Danilo Gomes de Oliveira[1], Verônica Koling do Couto Santos[1], Rafael Lazzari[1]

https://doi.org/10.69570/mp.978-65-84548-50-3.c6

Resumo

O uso de aditivos fitogênicos visando proteção antimicrobiana está se tornando cada vez mais necessário na piscicultura intensiva. O uso produtos obtidos de plantas como *Eucalyptus* spp. e *Punica granatum* (romã) mostram-se promissores devido à sua composição química. Neste capítulo, estão resumidas algumas informações referentes ao potencial imunoestimulante e antioxidante para a tilápia-do-nilo (*Oreochromis niloticus*) e o pacu (*Piaractus mesopotamicus*), espécies importantes na piscicultura brasileira. São apresentadas evidências sobre a imunoestimulação mediada por receptores de reconhecimento de padrões e *a* defesa antioxidante mediada por Keap1/Nrf2/elemento de resposta. Além disso, são abordados aspectos de avaliação desses fitogênicos em pacu e uma discussão sobre os potenciais obstáculos à comercialização, incluindo a variabilidade fitoquímica, a labilidade térmica e a classificação regulatória, com uma agenda de pesquisa focada em nanoencapsulação, ferramentas ômicas e formulação simbiótica.

Palavras-chave: *Oreochromis niloticus*; *Piaractus mesopotamicus*; antioxidantes; fitogênicos.

[1]Departamento de Zootecnia, Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Brasil

© 2024 Mérida Publishers CC-BY 4.0

1. Introdução

A maior parte das proteínas de origem animal aquática consumidas globalmente é produzida pela aquicultura, principalmente devido à intensificação da produção. Entretanto, com a redução do espaço fisiológico dos peixes cultivados, aumentou a incidência de doenças (FAO, 2024). Apesar do progresso significativo ao longo dos anos no controle de patógenos bacterianos (*Estreptococus agalactiae, Aeromonas* e *Pseudomonas aeruginosa)*, ainda ocorre significativa mortalidade de peixes. O uso rotineiro de antibióticos para controlar esses patógenos é cada vez mais limitado por problemas de resíduos, seleção de resistência e restrições regulatórias (Wang *et al*., 2024). Portanto, os aditivos fitogênicos para ração (AFR), que podem ser óleos essenciais, extratos e pós de plantas naturais, não atuam em um único alvo molecular para exercer seus efeitos, mas sim em uma variedade de mecanismos. Isto os torna mais difíceis de combater do que os agentes antimicrobianos de alvo único (Chakraborty & Hancz, 2011; Firmino *et al*., 2021).

Dentro dessa classe, certas espécies são atraentes devido aos seus usos práticos, bem como às suas propriedades medicinais, por exemplo, *Eucalipto* spp. e *Punica granatum* (romã). Não são culturas cultivadas especificamente para esse fim, mas possuem subprodutos de processamento abundantes, como eucalipto (polpa, carvão e extrato pirolenhoso) e casca de romã (durante a extração do suco). O eucalipto contém uma fração terpênica lipofílica e volátil dominada pelo 1,8-cineol, e a casca da romã é essencialmente não volátil e dominada por elagitaninos hidrolisáveis, principalmente punicalagina e seu metabólito ácido elágico (Cai *et al*., 2021; Singh *et al*., 2023).

A tilápia (*Oreochromis niloticus*) é altamente adaptada a ambientes com alta densidade populacional e qualidade da água variável, sendo cultivada em diversos sistemas aquícolas, desde grandes viveiros de terra até bioflocos e recirculação. Sua importância produtiva é comprovada pela extensa literatura disponível, especialmente no Brasil, onde se tornou o principal produto da aquicultura (Barroso *et al*., 2019).

Em contraste, o pacu é onívoro e também possui um intestino longo em relação ao comprimento da forquilha, sendo que os serrasalmídeos herbívoros apresentam uma proporção intestino-comprimento da forquilha de duas a duas

vezes e meia maior do que a de serrasalmídeos mais estritamente carnívoros , como as piranhas, com as quais compartilha a família (Pelster *et al*., 2014).

Este capítulo apresenta trabalhos sobre ambas as espécies, com ênfase no potencial de utilização para a tilápia do Nilo e o pacu.

2. Eucalipto e romã como fontes de compostos bioativos

A pesquisa atual focada em aditivos baseia-se principalmente em poucas espécies de Eucalyptus (principalmente *E. globulus* e *E. citriodora*), na forma de óleo essencial destilado a vapor, extrato pirolenhoso (vinagre de madeira, produzido pela condensação da fumaça da pirólise, já testado diretamente em tilápia do Nilo) ou extrato aquoso/etanólico. Estes produtos são quimicamente diferentes, e, portanto, os resultados obtidos são divergentes (dos Reis *et al*., 2025).

O 1,8-cineol (eucaliptol) é o principal componente da fração volátil e pode estar presente em mais de 50% do conteúdo total de óleo em quase todas as espécies e preparações, enquanto outros monoterpenos, como α-pineno, p-cimeno e limoneno, ocorrem em proporções menores, além de uma fração secundária não volátil de flavonoides e ácidos fenólicos (Cai *et al*., 2021). O óleo de eucalipto e o 1,8-cineol possuem um perfil farmacológico com efeitos antimicrobianos, anti-inflamatórios e antioxidantes. O 1,8-cineol também exerce sua atividade antioxidante por meio da modulação das vias de sinalização NF-κB e Nrf2 (Cai *et al*., 2021).

A romã, geralmente usada para suco, torna a casca, que representa cerca de 30 a 50% do fruto, uma matéria-prima que contém a maior concentração de polifenóis da fruta em comparação com outras partes (Singh *et al*., 2023). A maior parte da composição química da casca consiste em taninos hidrolisáveis, particularmente punicalagina, que se decompõe durante o processamento e a digestão para formar ácido elágico. Isso se soma a uma quantidade menor de antocianinas estruturalmente distintas (Singh *et al*., 2023).

Em ensaios comparativos, o ácido elágico foi identificado como um dos antioxidantes naturais mais potentes, e suas propriedades de quelação de metais e eliminação de radicais livres demonstraram ser consistentemente elevadas, quando comparadas com alguns antioxidantes de referência, como o

α-tocoferol (Kılıç *et a*l., 2014). Preparações à base de romã são reconhecidamente eficazes na melhoria do crescimento, dos parâmetros imunológicos e da resistência a patógenos em trutas arco-íris e carpas comuns, sugerindo a plausibilidade de estender a suplementação com romã às espécies de peixes abordadas neste capítulo (Singh *et al*., 2023).

2.1. Mecanismo de ação dos imunoestimulantes

Os receptores envolvidos na detecção de infecções pelas células imunes inatas são codificados por genes presentes no genoma do hospedeiro, chamados receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), e incluem receptores Toll-like (TLRs), receptores NOD-like (NLRPs) e receptores de lectina do tipo C (CLRs). O repertório de PRRs dos teleósteos está agora bem caracterizado estruturalmente, e acredita-se que muitos fitoquímicos imunoestimuladores atuem por meio da interação com esses mesmos receptores, embora de forma menos definitiva do que os imunoestimulantes polissacarídeos como o β-glucano (Davis *et al*., 2026).

O resultado funcional que tem sido consistentemente relatado tanto em tilápia quanto em pacu é uma melhora no número de fagócitos (atividade) e no número de partículas fagocitadas por fagócito (índice). Isso é acompanhado por uma explosão respiratória, a rápida geração de espécies reativas de oxigênio por fagócitos ativados como uma arma antimicrobiana imediata. Esses efeitos incluem aqueles sobre a imunidade celular (fagocitose, explosão respiratória, células citotóxicas não específicas), imunidade humoral (lisozima, via alternativa do complemento independente de anticorpos, imunoglobulina M), imunidade da mucosa (densidade de células mucosas, peptídeos antimicrobianos, citocinas locais) e sobre a composição da microbiota intestinal. Esses fatores podem influenciar os polifenóis dietéticos, promovendo alterações benéficas relacionadas ao crescimento e à resistência a doenças (Chakraborty & Hancz , 2011; Firmino *et al*., 2021).

Da mesma forma, embora a literatura sobre imunidade da mucosa seja bastante extensa, poucos estudos se concentram em uma análise mecanística aprofundada, particularmente sobre o efeito da suplementação fitogênica em vias de sinalização de receptores. Khanzadeh *et al*. 2025 relatam que ss redes

de genes imunológicos e antioxidantes foram diretamente interligadas em um único conjunto de dados.

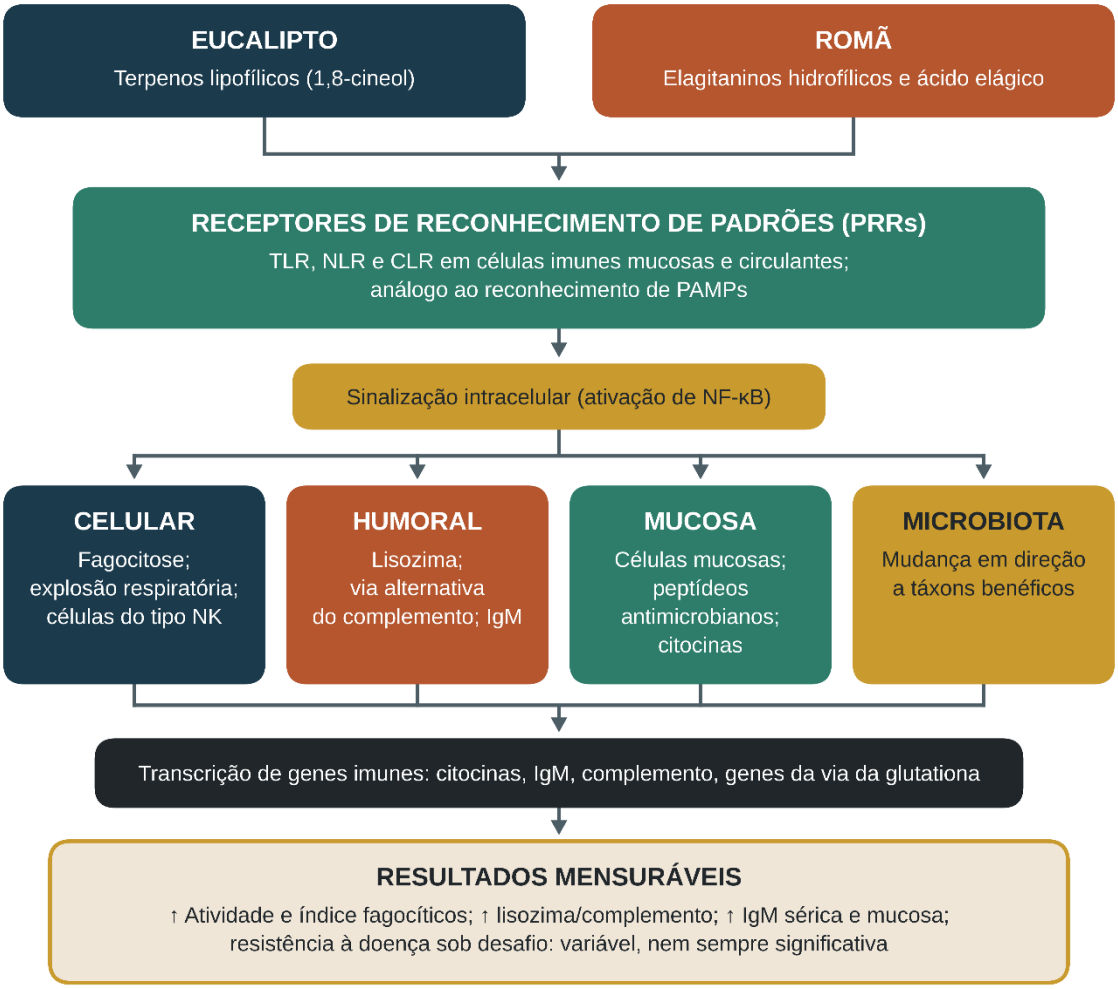


Figura 1. Imunoestimulação mediada por fitogênicos em peixes teleósteos: compostos de eucalipto e romã ativam receptores de reconhecimento de padrões, impulsionando respostas celulares, humorais, mucosas e ligadas à microbiota coordenadas que convergem na transcrição de genes imunológicos. Fonte: sintetizado a partir de Chakraborty e Hancz (2011), Firmino *et al*. (2021) e Davis *et al*. (2026).

2.2. Mecanismos de ação antioxidante

Espécies reativas de oxigênio (EROs) são geradas no metabolismo aeróbico normal, mas aumentam significativamente em resposta ao estresse durante o armazenamento, manuseio e transporte, bem como pela explosão respiratória de fagócitos ativados. A produção excessiva de EROs causa

estresse oxidativo que afeta a integridade de lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, levando à inibição do crescimento e do sistema imunológico. A via Keap1/Nrf2/elemento de resposta antioxidante (ARE), um mecanismo transcricional central para o modo de ação proposto para fitoquímicos, também está no topo da primeira linha de defesa enzimática. Inclui superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutationa peroxidase (GPX) (Figura 2). Em condições basais, o fator de transcrição Nrf2 é continuamente degradado por um complexo de ubiquitina ligase Cullin-3 envolvendo um pequeno subconjunto de cisteínas altamente reativas em Keap1, incluindo Cys151, Cys273 e Cys288. Dessa forma, as condições basais mantêm a expressão de genes antioxidantes baixa. Essa via também é conservada em peixes, como evidenciado diretamente na enguia europeia, que demonstra que Nrf2, Keap1 e seus genes-alvo respondem de forma coordenada a desafios oxidativos (Giuliani & Regoli, 2014).

Em tilápias, foi verificado que a suplementação com romã promove aumento na atividade de SOD/CAT e uma diminuição em marcador de peroxidação lipídica, o malondialdeído (MDA) (Khanzadeh *et al*., 2025).

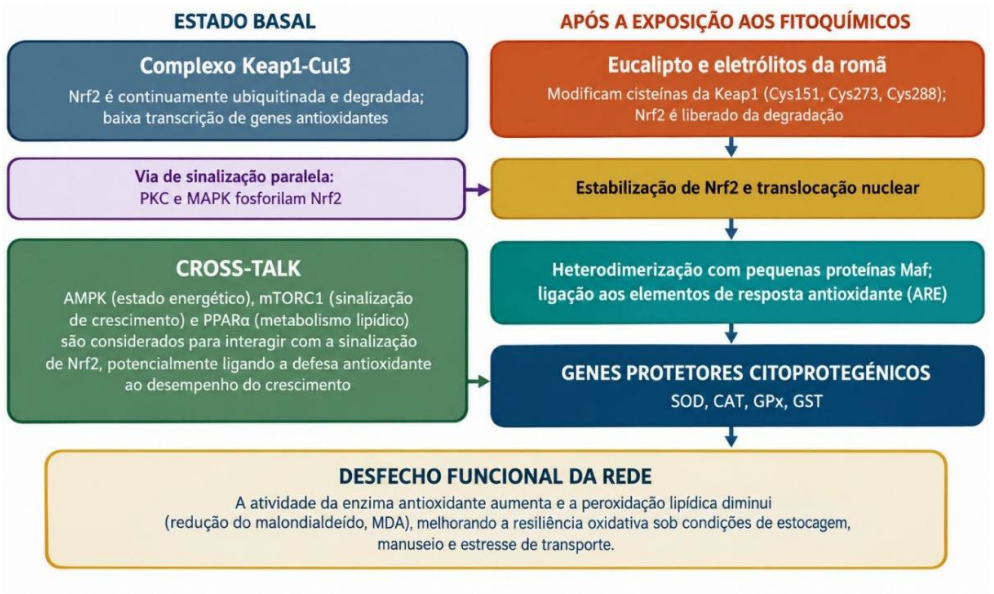


Figura 2. A via antioxidante Keap1/Nrf2/ARE. Compostos eletrofílicos de eucalipto e romã modificam cisteínas reativas de Keap1, liberando Nrf2 para impulsionar a transcrição de genes citoprotetores; a interação com AMPK/mTORC1/PPAR conecta isso ao desempenho do crescimento. Fonte: sintetizado a partir de Kansanen *et al*. (2013) e Giuliani e Regoli (2014).

2.3 Eucalipto e romã na tilápia: evidências experimentais

Os ensaios clínicos atuais não são padronizados em termos de preparação, dose e duração (Tabela 1) e há evidências limitadas sobre os efeitos do extrato de eucalipto na tilápia. Por exemplo, o produto não proporcionou proteção mensurável contra o desafio experimental de tilápias com *Streptococcus. agalactiae*, nem afetou o desempenho (dos Reis *et al*., 2025). Essa separação entre uma resposta imunológica-biomarcadora muito clara e a ausência de benefício de sobrevivência é um importante como um bom indicador do valor prático de um imunoestimulante.

Ensaios de desafio, e não marcadores, são a métrica correta para testar o valor prático de um imunoestimulante. Os resultados obtidos com resina de romã são mais promissores. Por exemplo, o ácido elágico, combinado com pó de casca de romã, levou a um maior peso corporal final, níveis séricos de imunoglobulina M, atividade da lisozima, atividade do burst respiratório, além de melhoras oxidativas (Khanzadeh *et al*., 2025). Quando oferecida isoladamente, a inclusão de até 1% de cascas de romã resultou em melhor ganho de peso, conversão alimentar e níveis de imunoglobulina M. (El- Werwary *et al*., 2025).

Além dos parâmetros imunológicos e antioxidantes específicos já mencionados, ambos os extratos vegetais influenciaram outros parâmetros hematológicos da tilápia. Estes foram geralmente interpretados como indicativos de vigilância imunológica aprimorada, mas não necessariamente como achados patológicos. Há evidências sobre os benefícios dos polifenóis da romã que podem se estender à digestão e assimilação de nutrientes, e não se limitam apenas aos parâmetros imunológicos e redox (Khanzadeh *et al*., 2025).

Composto	Forma / dose / duração	Principais resultados	Referência
Eucalipto	Extrato pirolífero (E. globulus); 0,5-1%; 30 dias	↑ Atividade/índice fagocítico; sem proteção contra o desafio com S. agalactiae; crescimento inalterado	dos Reis et al. (2025)
Romã	Ácido elágico + pó de casca; ~0,01-2%; 60 dias	↑ Peso, IgM, lisozima, explosão respiratória, SOD/CAT; ↓ MDA	Khanzadeh e outros (2025)
Romã	Pó de casca; até 1%	↑ Ganho de peso, conversão alimentar, IgM	El- Werwary et al. (2025)
Comparador (Espirulina + Óleo Essencial de Cítricos)	1%; 60 dias	↑ Crescimento, imunidade, capacidade antioxidante; combinados > ingrediente único	Abdo et al. (2024)

Tabela 1. Estudos selecionados de intervenções dietéticas baseadas em eucalipto e *Punica granatum* em tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*).

2.4. Eucalipto e romã em pacu: evidências, lacunas e extrapolação

A pesquisa sobre imunoestimulação em pacu foi desenvolvida, em parte, por pesquisadores brasileiros da UNESP. Ela foi realizada com um conjunto padronizado de resultados medidos quando os animais foram desafiados com *Aeromonas hidrofila*. Os resultados afetados incluíram resposta imune e a hematologia do estresse (Tabela 2). O β-glucano dietético aumenta de forma dose-dependente a atividade da explosão respiratória, da lisozima e do complemento em um ensaio hemolítico. Isso foi validado com sucesso para a espécie (Biller-Takahashi *et al*., 2012, 2014) e modula a resposta de cortisol ao estresse, assim como o levamisol (Campos *et al*., 2022). A inulina dietética tem efeitos semelhantes nos parâmetros da imunidade inata. Existe um precedente real de imunoestimulação fitogênica, utilizando *Aloe vera* na dieta, em que o estresse do transporte influenciou a função imunológica da lisozima e do complemento (Zanuzzo *et al*., 2017).

No entanto, não há nenhum estudo publicado que tenha testado o uso de *Eucalipto. spp*. ou *Punica granatum* para o pacu. É uma lacuna importante de

pesquisa para a area de piscicultura. A justificativa para uma resposta positiva é fisiológica, pois o pacu possui intestinos comparativamente mais longos do que outros peixes. Isso é mais adequado para dietas herbívoras e, portanto, deveria ser capaz de tolerar mais tanino na suplementação (em princípio) e se beneficiar de uma hidrólise microbiana mais completa da punicalagina em ácido elágico biodisponível, quando comparado a um intestino mais curto de carnívoros. No entanto, a transferência direta de protocolos de tilápia não é recomendada: a dieta basal do pacu, que tende a ser mais baseada em vegetais, pode já apresentar um nível basal de tanino mais elevado.

Composto	Tipo	Dose	Resultados principais	Referência
β-glucano	Polissacarídeo	0,1-1%	↑ Sobrevivência pós-desafio; ↑ explosão respiratória, lisozima, complemento	Biller-Takahashi et al. (2012, 2014)
Levamisol	Sintético	100-500 mg/kg	↑ Imunidade inata vs. A. hydrophila ; cortisol modulado	Pahor-Filho et al. (2017)
Aloe vera	Fitogênico	0,5-2%	Preveniu o declínio induzido pelo estresse na explosão respiratória/complemento.	Zanuzzo et al. (2017)
Inulina	Prebiótico	0,5-1%	↑ Lisozima sérica; ↓ resposta do cortisol	Campos e outros (2022)

Tabela 2. Compostos imunoestimulantes previamente avaliados em pacu (*Piaractus mesopotamicus*). Nenhum estudo publicado avaliou *Eucalyptus spp.* ou *Punica granatum* nesta espécie.

Característica	Tilápia do Nilo	Pacu
Família taxonômica	Ciclídeos	Serrasalmidae
Estratégia trófica	Onívoro, com tendência carnívora	Onívoro, com tendência herbívora
Comprimento relativo do intestino	Comparativamente mais curto	Mais comprido (aproximadamente o dobro do tamanho dos parentes carnívoros)
Principais patógenos bacterianos	*S. agalactiae; Aeromonas spp.*	*A. hydrophila*
evidências de eucalipto/romã	Presente (Tabela 1)	Nenhuma publicada

Tabela 3. Perfil comparativo da tilápia do Nilo e do pacu relevante para a estratégia de suplementação fitogênica.

Considerando a solubilidade, a via de absorção e o provável local primário de ação, a combinação dos dois pode parecer mais complementar do que aditiva. Há evidências indiretas que corroboram esse princípio: a aplicação de ácido elágico com pó da casca integral da romã resultando em respostas imunológicas (e antioxidantes) mais intensas e dose-dependentes do que quando aplicadas individualmente. A combinação de eucalipto (*Eucalyptus platensis*) e óleo essencial de Citrus demonstrou produzir respostas imunológicas e antioxidantes superiores ao uso isolado no crescimento, imunidade e capacidade antioxidante da tilápia (Abdo *et al*., 2024).

Isso pode ser feito utilizando um delineamento fatorial (controle, eucalipto puro, romã pura, combinado) que pode determinar e distinguir estatisticamente se há um efeito aditivo dos produtos testados.

2.5. Desafios e Limitações

Existem algumas limitações que dificultam a transposição comercial para uso dos produtos naturais em dietas para peixes. As recomendações de dosagem sugeridas para uma população não são iguais, visto que o conteúdo fitoquímico varia amplamente entre espécies, origem geográfica, época de colheita e método de extração (Cai *et al*., 2021; Singh *et al*., 2023).

A fração volátil de terpenos do eucalipto é mais suscetível à extrusão de ração, procedimento frequentemente realizado a temperaturas acima de 100 °C e alta pressão, do que os taninos não voláteis da romã, que não são sensíveis ao calor. Padrões para analisar o teor real de compostos ativos em rações acabadas, a fim de garantir que os níveis declarados de 1,8-cineol ou ácido elágico estejam presentes durante todo o processo de mistura, condicionamento, extrusão e armazenamento, não são prática comum em escala comercial . Sabe-se também que a biodisponibilidade oral do elagitanino é relativamente baixa e depende do teor de urolitinas biodisponíveis no intestino, o que torna a previsão da potência in vivo a partir da caracterização in vitro. Há necessidade de ensaios de alimentação em animais inteiros para uma base mais precisa na recomendação de dosagem. Embora a regulamentação de aditivos naturais seja menos rigorosa do que a de antimicrobianos sintéticos, não existem regulamentações específicas para rações para aquicultura com eucalipto ou

romã. Apesar de os extratos de eucalipto e romã serem considerados GRAS (Geralmente Reconhecidos como Seguros) nos EUA, de acordo com o 21 CFR 182.20, seu uso como aditivos funcionais na aquicultura requer autorização formal na UE, de acordo com o Regulamento (CE) nº 1831/2003, com uma dosagem máxima definida, e registro no MAPA, no Brasil. Portanto, a dosagem e o status legal são específicos para cada local e não podem ser extrapolados.

2.6. Perspectivas Futuras

O desafio da estabilidade de aditivos durante a extrusão da ração é passível de solução tecnológica direta. A engenharia racional de micropartículas à base de ulvana-lecitina para a liberação direcionada de óleo essencial de eucalipto resultou em um sistema carreador altamente eficiente, demonstrando cinética de liberação controlada sob condições fisiológicas simuladas e superando diretamente as limitações de estabilidade térmica discutidas anteriormente (Tricha *et al*., 2026). Em princípio, essa plataforma carreadora poderia ser adaptada para o coencapsulamento das frações de eucalipto e romã em uma única partícula. Tal sistema permitiria a liberação controlada e simultânea de ambos os princípios ativos em uma proporção definida, resolvendo assim seus perfis de solubilidade divergentes e requisitos de processamento inerentemente conflitantes. Apesar dos avanços na literatura, particularmente para a tilápia (*Oreochromis niloticus*), ainda persistem lacunas significativas de informações.

Embora os efeitos da suplementação fitogênica na imunidade da mucosa sejam relatados consistentemente, raramente foram associados a uma via de sinalização definida. A análise integrativa de transcriptômica e metabolômica proporcionaria uma abordagem valiosa para suprir essa lacuna e estabelecer um arcabouço mecanístico mais robusto.

Além disso, uma combinação estratégica dessas frações fitogênicas com um probiótico selecionado especificamente por sua capacidade de hidrolisar a punicalagina ofereceria um meio de aumentar a disponibilidade sistêmica do ácido elágico sem aumentar o nível de inclusão na dieta, constituindo assim uma verdadeira estratégia simbiótica.

Finalmente, de uma perspectiva de bioeconomia, a proposta de uso de fontes vegetais é economicamente viável. Dada a posição dominante do Brasil tanto no processamento de eucalipto quanto na produção de romã, a valorização de subprodutos industriais derivados dessas duas cadeias de valor representa um caminho importante para a integração da economia circular. Essa abordagem facilitaria uma estrutura de custos, ao mesmo tempo que eliminaria a necessidade de cultivos dedicados exclusivamente à produção de aditivos.

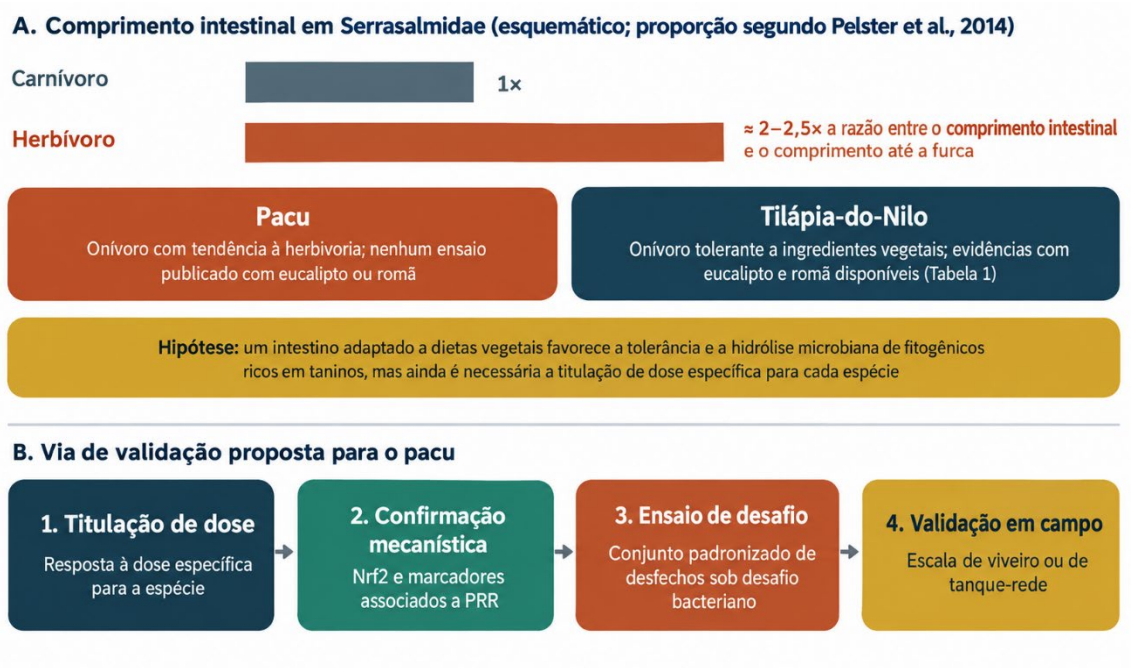


Figura 3. Intestino do pacu proporcionalmente mais longo e adaptado à herbivoria em comparação com a tilápia, e a via de validação proposta (titulação da dose, confirmação mecanística, teste de desafio, validação em campo) para a suplementação com eucalipto e romã nesta espécie.

3. Considerações Finais

Embora sejam normalmente discutidos separadamente, os aditivos alimentares imunoestimulantes e antioxidantes eucalipto e romã podem ser considerados parte de uma estratégia única e unificada. Isso ocorre porque suas ações biológicas podem se complementar: o efeito imunoestimulante é iniciado pela ativação imune mediada por receptores de reconhecimento de padrões, enquanto o efeito antioxidante é mediado pela via de defesa antioxidante

Keap1/Nrf2. Essa convergência é fisiologicamente lógica, visto que uma resposta fagocítica ativa gera inerentemente uma carga pró-oxidante que requer defesa antioxidante concomitante. Evidências da tilápia (*Oreochromis niloticus*), no entanto, introduz um importante aspecto quanto à interpretação dos dados de biomarcadores.

Embora os compostos derivados da romã demonstrem um efeito benéfico, os compostos do eucalipto, apesar de melhorarem os biomarcadores relacionados à imunidade, não afetaram a sobrevivência quando os peixes foram submetidos a desafio com patógeno vivo. Essa discrepância reforça a ideia de que os ensaios de desafio, e não apenas experimentos de crescimento, devem ser considerados para uma avaliação eficaz da melhor dose dos produtos.

4. Referências bibliográficas

ABDO, S. E. *et al*. Combined dietary Spirulina platensis and Citrus limon essential oil enhanced the growth, immunity, antioxidant capacity, and intestinal health of Nile tilapia. **Vet. Sci.** 11:474. 2024. https://doi.org/10.3390/vetsci11100474.

BARROSO, R. M., MUÑOZ, J. C. Social and Economic Performance of Tilapia Farming in Brazil. FAO Fisheries and Aquaculture Circular No. 1181. 2019. **Food and Agriculture Organization of the United Nations**, Rome, Italy.

BILLER-TAKAHASHI, J. D. *et al*. Hemolytic activity of alternative complement pathway as an indicator of innate immunity in pacu (Piaractus mesopotamicus). **Rev. Bras. Zootec.** 41:237–241. 2012. https://doi.org/10.1590/S1516-35982012000200001.

BILLER-TAKAHASHI, J. D. *et al*. Disease resistance of pacu Piaractus mesopotamicus (Holmberg, 1887) fed with beta-glucan. Braz. **J. Biol.** 74. 2014. https://doi.org/10.1590/bjb.2014.0083.

CAI, Z. M. *et al*. 1,8-Cineole: A review of source, biological activities, and application. J. **Asian Nat. Prod. Res.** 23:938–954. 2021. https://doi.org/10.1080/10286020.2020.1839432.

CAMPOS, C. M. *et al*. Dietary inulin modulated the cortisol response and increased the protection against pathogens in juvenile pacu (Piaractus

mesopotamicus). **Aquac. Res.** 53:860–869. 2022. https://doi.org/10.1111/are.15626.

CHAKRABORTY, S. B., C. Hancz. Application of phytochemicals as immunostimulant, antipathogenic and antistress agents in finfish culture. **Rev. Aquac.** 3:103–119. 2011. https://doi.org/10.1111/j.1753-5131.2011.01048.

DAVIS, I. A. *et al*. Toll-like receptors in fish: Evolution, structure, immune signaling, and translational prospects for adjuvant-based vaccine design in aquaculture. **Front. Immunol.** 17:1880904. 2026. https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1880904.

DOS REIS, M. F. *et al*. Eucalyptus globulus pyroligneous extract as dietary additive for Nile tilapia health: In vitro and in vivo assessments. **Microorganisms** 13:1773. 2025. https://doi.org/10.3390/microorganisms13081773.

EL-WERWARY, S. O. M., ALI, M. W. Ali. Effect of pomegranate peel on physiological status and some growth parameters of the Nile tilapia, Oreochromis niloticus. Egypt. **J. Aquat. Biol. Fish.** 29:1691–1701. 2025.

FAO. The State of World Fisheries and Aquaculture 2024: Blue Transformation in Action. **Food and Agriculture Organization of the United Nations**, Rome, Italy. 2024.

FIRMINO, J. P. *et al*. Phytogenic bioactive compounds shape fish mucosal immunity. **Front. Immunol.** 12:695973. 2021. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.695973.

GIULIANI, M. E. REGOLI, F. Identification of the Nrf2-Keap1 pathway in the European eel Anguilla anguilla: Role for a transcriptional regulation of antioxidant genes in aquatic organisms. **Aquat. Toxicol.** 150:117–123. 2014. https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2014.03.003.

KANSANEN, E. *et al*. The Keap1-Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer. **Redox Biol.** 1:45–49. 2013. https://doi.org/10.1016/j.redox.2012.10.001.

KHANZADEH, M., JEFFS, A. G. Ellagic acid and pomegranate (Punica granatum) peel powder enhances growth and health performance in Nile tilapia (Oreochromis niloticus). **Aquac. Nutr.** 2025:4057455. 2025. https://doi.org/10.1155/anu/2025/4057455.

KILIÇ, I. *et al*. Spectroscopic studies on the antioxidant activity of ellagic acid. Spectrochim. **Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.** 130:447–452. 2014. https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.04.052.

PAHOR-FILHO, E. *et al*. Levamisole enhances the innate immune response and prevents increased cortisol levels in stressed pacu (Piaractus mesopotamicus). **Fish Shellfish Immunol.** 65:96–102. 2017. https://doi.org/10.1016/j.fsi.2017.04.003.

PELSTER, B. *et al*. Gut transport characteristics in herbivorous and carnivorous serrasalmid fish from ion-poor Rio Negro water. **J. Comp. Physiol.** B 184:923–939. 2014. https://doi.org/10.1007/s00360-014-0879-z.

QIN, S., HOU, D. X. The biofunctions of phytochemicals and their applications in farm animals: The Nrf2/Keap1 system as a target. **Engineering** 3:738–752. 2017. https://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.03.011

SINGH, J. *et al*. Pomegranate peel phytochemistry, pharmacological properties, methods of extraction, and its application: A comprehensive review. **ACS Omega** 8:35452–35469. 2023. https://doi.org/10.1021/acsomega.3c02586

TRICHA, N. *et al*. Ulvan microparticles for encapsulation of eucalyptus essential oil: Characterization, release behavior, and stability in aquafeeds. **Aquac. Nutr.** 2026:3902818. 2026. https://doi.org/10.1155/anu/2026/3902818

WANG, J. *et al*. Phytogenic feed additives as natural antibiotic alternatives in animal health and production: A review of the literature of the last decade. **Anim. Nutr.** 17:244–264. 2024.

ZANUZZO, F. S. *et al*. Aloe vera enhances the innate immune response of pacu (Piaractus mesopotamicus) after transport stress and combined heat-killed Aeromonas hydrophila infection. **Fish Shellfish Immunol.** 65:198–205. 2017. https://doi.org/10.1016/j.fsi.2017.04.013