



Nutri·Time

Revista Eletrônica

Vol. 12, Nº 06, nov/dez de 2015

ISSN: 1983-9006

www.nutritime.com.br

A Revista Eletrônica Nutritime é uma publicação bimensal da Nutritime Ltda. Com o objetivo de divulgar revisões de literatura, artigos técnicos e científicos e também resultados de pesquisa nas áreas de Ciência Animal, através do endereço eletrônico: <http://www.nutritime.com.br>.

Imunonutrição em aves e suínos: fundamentos e imunonutrientes

Imunomoduladores, nutrientes, monogástricos.

Verônica Lisboa Santos*¹

Cristiéle Lange Contreira¹

Géssica Farina²

Fabiane Pereira Gentilini³

Marcos Antonio Anciuti³

Fernando Rutz⁴

¹ Doutoranda do Programa de Pós Graduação em Zootecnia da Universidade Federal de Pelotas – UFPel. *E-mail: vls_agro@yahoo.com.br.

² Graduanda em Zootecnia na Universidade Federal de Pelotas - UFPel

³ Professor Instituto Federal Sul-rio-grandense, campus Visconde da Graça

⁴ Professor Adjunto Departamento de Zootecnia da Universidade Federal de Pelotas.

RESUMO

A saúde animal é um ponto crítico no sistema de produção. Alguns nutrientes imunomoduladores podem fortalecer a imunidade de animais saudáveis e melhorar as respostas imunológicas de animais doentes. Imunomoduladores são substâncias que atuam no sistema imune conferindo aumento da resposta orgânica contra determinados micro-organismos, incluindo vírus, bactérias e protozoários. Objetivou-se, com esta revisão, abordar a influência da nutrição, bem como alguns dos principais nutrientes com ação imunomoduladora no sistema imune de aves e suínos.

Palavras-chave: imunomoduladores, nutrientes, monogástricos.

IMMUNONUTRITION IN POULTRY AND SWINES: FUNDAMENTALS AND IMMUNONUTRIENTS

ABSTRACT

Animal health is a critical point in the production system. Some immunomodulatory nutrients are used in the nutrition of these animals, which can strengthen the immunity of healthy animals and improve immune responses of sick animals. Immunomodulators are substances that act in the immune system providing, increase of the organic answer against microorganisms, including virus, bacteria and protozoa. So aim with this review discuss the influence of nutrition and some of principal nutrients with immunomodulatory properties on immune system of birds and swines.

Keywords: immunomodulators, nutrients, monogastries.

INTRODUÇÃO

O sistema imunológico é definido como o conjunto de células, tecidos e moléculas que agem como intermediários na defesa do organismo contra as infecções, conferindo imunidade, sendo essa a sua função fisiológica (ABBAS, et al., 2007) e compreende duas divisões funcionalmente diferentes: inata e adaptativa. De maneira geral, a principal diferença entre estes dois componentes do sistema imunológico reside nos mecanismos e receptores utilizados para o reconhecimento imunológico (MEDZHITOV et al., 2000).

Segundo Calder (2003), o potencial para modular a atividade do sistema imunitário por meio de intervenções com nutrientes específicos é denominado imunonutrição. Este conceito pode ser aplicado a qualquer situação em que uma fonte de nutrientes é usada para modificar as respostas inflamatórias ou imunitárias.

..."a sugestão de que existe uma relação sinérgica entre a desnutrição e infecção foi feita no final de 1950. Diversos estudos tem demonstrado os efeitos adversos de episódios infecciosos no status nutricional do indivíduo e o aumento da suscetibilidade a infecções em indivíduo subnutridos..." (SHETTY, 2010).

Substratos com ação imunomodulatória foram identificados em macro e micro nutrientes. O modo de ação individual e seus efeitos clínicos são pesquisados nas diferentes espécies animais (SUCHNER et al., 2000).

Sistemas de produção altamente intensivos, como a avicultura e suinocultura, levam os animais ao contato com variada gama de micro-organismos potencialmente patogênicos. Contudo, a manifestação de doenças infecciosas ou patológicas é relativamente rara devido ao sistema imunológico altamente desenvolvido apresentado por estes animais. Porém, a atuação 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 (WILLIAMS et al., 1997). 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 (JOHNSON et al., 2001). Como consequência, o desempenho zootécnico é geralmente deprimido (JOHNSON, 1997).

Diante deste contexto, faz-se necessária uma análise mais aprofundada da bibliografia disponível e pesquisas realizadas, explanando os resultados obtidos por diversos autores sobre os efeitos e perspectivas do uso de substratos imunomodulatórios sobre o sistema imune de aves e suínos.

NUTRIENTES IMUNOMODULADORES

Ácidos graxos

A quantidade e o tipo de gordura alimentar podem modular as funções imunes. Tanto excesso quanto deficiência podem ser perigosos para o sistema imune (RIBEIRO et al., 2008). Os níveis de ácidos graxos ω -6 e ω -3 são muito importantes na imunomodulação. O metabolismo destes dois ácidos graxos é competitivo, pois sua elongação ou desnaturação são dependentes de um mesmo conjunto de enzimas. O metabolismo do ω -3 contrabalança estes efeitos negativos formando leucotrienos menos ativos biologicamente com o ácido linoleico conjugado (CLA), sugere que seu efeito imune é devido a um perfil anti-inflamatório (O'SHEA et al., 2004).

O alto consumo de ácido linoleico (precursor da síntese de eicosanóides da série par, com características pró-inflamatórias) Kelley, (2001) favorece o aumento do conteúdo de ácido araquidônico nos fosfolípidios das membranas celulares, aumentando, consequentemente, a produção de prostaglandina PG (E2) - substâncias que participam numa vasta gama de funções corporais, como a contração e relaxamento dos músculos, dilatação e constrição dos vasos sanguíneos, controle da pressão sanguínea e na modulação da inflamação, leucotrienos LT (B4) - responsáveis pelos efeitos de resposta inflamatória pela produção de histamina, tromboxanos A2 (TXA2) - que promovem agregação plaquetária, adesão leucocitária e contração da musculatura lisa (HANNAS, 2010) como um resultado da degradação metabólica de ácido araquidônico.

Em contrapartida, o metabolismo de ácidos graxos da série ω -3, como eicosapentanoico (EPA), docosahexaenoico (DHA) e alfa linolênico (LN) inibem a degra-

dação de ácido araquidônico, favorecendo a síntese de eicosanóides da série ímpar, como a PGE3, TXA3 e LT (B5), que possuem características antiinflamatórias (KELLEY, 2001).

O ácido linolênico tem como principais fontes as plantas e animais marinhos, (principalmente os fitoplânctons e as algas) e os óleos de peixe. Já, o ácido linoleico pode ser encontrado em grande abundância nas sementes de plantas oleaginosas, principalmente nos óleos de soja, milho, girassol e nas castanhas (ANDRADE e CARMO, 2006).

Vitaminas

Algumas vitaminas, mais notavelmente A, D e E, desempenham papel fundamental na regulação da imunidade (TIZARD, 2014). Geralmente os nutricionistas fornecem níveis mínimos necessários para o máximo desempenho e lucro, acrescidos de margem de segurança baseados em experiências práticas (RUTZ et al., 2004).

Vitamina E:

Esta vitamina tem a capacidade de modular algumas respostas inflamatórias, regular a produção de prostaglandinas e leucotrienos, minimizar danos resultantes de ações citotóxicas, além da melhora na ação fagocítica em aves jovens (RUTZ et al., 2004).

Segundo Tizard, (2014), as respostas de linfócitos ao mitógeno pokeweed são maiores em suínos com altos níveis de vitamina E. De acordo com Rutz et al, 2004 as células do sistema imunológico e fagocitário são caracterizadas por apresentarem mitose acelerada podendo sofrer alterações provocadas por radicais livres, peróxidos e superóxidos. A vitamina E representa a principal defesa contra lesão oxidativa das membranas celulares (LEITE, 2003). Os macrófagos com capacidade de produção de óxido nítrico são chamados M1 e sua principal função é a proteção do hospedeiro (TIZARD, 2014), neste sentido, segundo Lyon e Hinshaw, (1993), a síntese de óxido nítrico por macrófagos de aves é inibida durante infecção viral. A vitamina E neutraliza o efeito autodestruidor que o oxigênio reativo exerce ao manter a integridade celular (FINCH e TURNER, 1996).

De acordo com Friedman et al, 1998, a vitamina E além de modular a sinalização inflamatória, regula a

produção de prostaglandinas e leucotrienos, exercendo papel vital na redução da produção de prostaglandinas ao antagonizar a peroxidação do ácido araquidônico, limitando a entrada de precursores na via das prostaglandinas. 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 (ELIS, 1976). Na deficiência de vitamina E em animais há a supressão da função de células B, da produção de imunoglobulinas, da resposta de linfócitos T, e da produção de citocinas e linfocinas (DEMINICIS e MARTINS, 2014).

Vitamina A

Segundo Chandra, (1992), a deficiência de vitamina A está associada ao aumento da susceptibilidade à infecções e metaplasia escamosa, verificada em várias mucosas na hipovitaminose A, representa uma quebra de barreira anatômica, favorecendo a penetração de agentes infecciosos. Além disso, verifica-se redução do tamanho do timo e do baço, menor atividade de células *natural killer*, redução da produção de interferon e da resposta de hipersensibilidade cutânea tardia, menor atividade de macrófagos e redução da proliferação linfocitária. Parte da resistência a doença devido a vitamina A está relacionada a manutenção da mucosa das membranas e funcionamento das glândulas adrenais para produção de corticosteroides necessários para prevenção de doenças (RUTZ et al, 2004).

Vitamina C

De acordo com Hannas, (2010) a vitamina C contribui na manutenção das barreiras naturais contra as infecções aumentando a produção de interferon, potencializando a imunidade. Fortifica a atividade imunológica dos leucócitos, aumenta a produção das células de defesa e a resistência do organismo.

Selênio

O Selênio (Se) é integrante da enzima glutathione peroxidase (GSH-Px), que é importante na estabilização dos peroxissomos dos fagócitos, tendo correlação com seu poder de inativar agentes infecciosos. Afeta a capacidade proliferativa de linfócitos, bem como todos os componentes do sistema imunológico (CHANDRA, 1992). A influência do Se sobre diversos fatores

se deve ao fato deste micromineral ser considerado um antioxidante. Sugere-se que seus efeitos antioxidantes sejam mediados pela GSH-Px que remove os lipídeos hidroperoxidados tóxicos e os peróxidos de hidrogênio (HANNAS, 2010). A maioria das formas da GSH-Px é dependente de Se, (SINGH et al., 2006). A vitamina E é o principal componente do sistema antioxidante e muito tem se estudado suas reações. Mas alguns dos subprodutos destas reações também são tóxicos e devem ser removidos das células. Para que isso ocorra é preciso à ação da GSH-Px Se dependente (SURAI, 2002).

Ferro

Citocinas inflamatórias possuem efeitos diretos e indiretos na expressão de proteínas do metabolismo do ferro. A mieloperoxidase, uma enzima que contém ferro, é encontrada nos grânulos primários dos neutrófilos e contribui para a atividade antimicrobiana (ALMEIDA et al., 2007). O citocromo, outra enzima que contém ferro, é encontrado nos grânulos específicos dos neutrófilos e é requerido para explosão oxidativa após fagocitose (HENTZE et al., 2004; SVOBODA et al., 2004). A falta de ferro resulta em pelo menos duas anormalidades na resposta imune: defeito na imunidade mediada por célula e prejuízo na morte bacteriana por fagocitose (atividade da mieloperoxidase reduzida). A evidência de imunidade mediada por células defeituosas inclui uma redução de até 35% do número de células T circulantes. Tanto células T auxiliares como supressoras são afetadas (ALMEIDA et al, 2007).

A sobrecarga de ferro, causada por super dosagem, também pode comprometer a atividade do sistema imune. A redução da proporção de linfócitos T pode ser observada nessas situações (HANNAS, 2010). O desbalanceamento nos níveis de ferro para mais ou para menos, diminui a imunidade. Um exemplo é a resposta aguda induzida pelo estímulo inflamatório causada pela hipoferremia. As citocinas inflamatórias liberadas pelos macrófagos ativados iniciam eventos que fazem com que o ferro seja sequestrado. Proteínas que se ligam ao ferro quelatam a maioria do mineral, entretanto, a sua suplementação excessiva pode saturar as proteínas, disponibilizando ferro para multiplicação dos patógenos (DEMINICIS e MARTINS, 2014).

Cromo

O cromo atua sobre o desempenho zootécnico dos animais atuando no metabolismo da insulina e glicose, aumentando sua taxa de captação pelos tecidos. Tem relação com o sistema imune, pois quando suplementado na dieta exerce efeito na proliferação de linfócitos e aumento na produção de anticorpos (VAN HEUGTEN & SPEARS, 1997).

Zinco

No sistema imunológico o zinco desempenha papel fundamental, pelo fato de as células do sistema imune apresentarem altas taxas de proliferação, e este mineral estar envolvido na tradução, transporte e replicação do DNA. O zinco pode, ainda, afetar o processo de fagocitose dos macrófagos, interferir na lise celular mediada por células *natural killer* e ação citolítica das células T (SENA e PEDROSA, 2005). A deficiência de zinco está relacionada com a atrofia do timo, assim como de outros órgãos linfóides e a linfocitopenia em animais e humanos (SALGUEIRO et al., 2000) além de, segundo Surai (2005), implicar também em alterações epidérmicas associadas à maior penetração de agentes. As imunidades inata e adquirida são afetada quando há deficiência de zinco, assim como os níveis de timulina, hormônio secretado pelas células epiteliais do timo responsáveis por promover a maturação das células T. Portanto, em animais deficientes de Zn, a timulina encontra-se inativa e a utilidade das células T é bastante diminuída (DEMINICIS e MARTINS, 2014).

Glutamina

A glutamina ou L-glutamina é tradicionalmente classificado como aminoácido dieteticamente não essencial, devido à capacidade de ser sintetizada a partir de outros aminoácidos ou nutrientes da ração (BERTECHINI, 2006) e tem sido mostrado como um importante “combustível” para macrófagos, linfócitos, neutrófilos e para o enterócito. É considerada um imunomodulador, atuando na defesa do trato respiratório e gastrintestinal (DEWITT et al., 1999). Além de combustível energético para os enterócitos e as células imunes, a glutamina é precursora de nucleotídeos, moléculas importantes no desenvolvimento e reparo das células imunes e intestinais. É possível que, em situações de estado catabólico, de injúria intestinal, como as que ocorrem à época da desmama, a glutamina se torne

um importante componente dietético para manutenção do metabolismo, da estrutura e da função intestinal dos leitões, visto que a mucosa intestinal contém células secretoras, imunes e neuro-endócrinas, além de inúmeros enterócitos absorptivos, portanto, o intestino percebe o ambiente nutricional e antigênico e atua na triagem imunológica e na defesa (BURRIM et al, 2000).

Além disto, durante o estresse ou ferimentos, a glutamina pode ser componente dietético essencial para a manutenção do metabolismo, estrutura e função intestinal (FOX et al., 1988), sendo utilizada em altas taxas por células do sistema imune, como linfócitos, macrófagos e neutrófilos, além de ser importante para a proliferação de linfócitos e produção de citocinas, atividades de fagocitose e secreção dos macrófagos e morte bacteriana pelos neutrófilos (NELSHOWME, 2001).

Arginina

A Arginina é considerada um aminoácido essencial para aves, principalmente na fase inicial, pelo fato de que o ciclo bioquímico da ureia não ser funcional em aves (AUSTIC & NESHEIM, 1971), as quais não podem sintetizar Arginina via “síntese de novo” e por isso são dependentes do fornecimento deste aminoácido nas dietas. De acordo com Le Floc’h et al., (2004) os animais estimulados imunologicamente podem ter suas necessidades de arginina aumentadas. Duas rotas do metabolismo da arginina são identificadas e conhecidas por ter efeitos imunomodulatórios diretos. A primeira, na qual a arginina é convertida a ornitina gerando poliaminas, que têm papel chave na divisão celular, síntese de DNA e regulação do ciclo celular. A segunda corresponde à síntese do óxido nítrico, induzida por uma variedade de estímulos inflamatórios como as endotoxinas bacterianas e citocinas. Essa rota é essencial para a atividade citotóxica de macrófagos. O óxido nítrico também estimula a vasodilatação local e favorece ainda a reparação tecidual (BREDDT & SNYDER, 2004).

Nucleotídeos

Para a síntese de nucleotídeos é necessária energia e glutamina, nutrientes altamente demandados pelos leitões recém-desmamados, para suprir a demanda de renovação do epitélio de revestimento intestinal,

no período pós desmame. Os nucleotídeos, quando adicionados à dieta, melhoram a saúde intestinal, reduzindo a incidência de doenças entéricas que ocorrem principalmente em animais que se encontram estressados ou debilitados, ou mesmo submetidos à troca de ambiente e de alimentação, como no momento do desmame (DEMICIS e MARTINS 2014).

A importância dos nucleotídeos no sistema imune se dá devido a velocidade da eliminação de antígenos. As células do sistema imune proliferam de maneira bastante rápida para a produção de clones idênticos. Em linfócitos normais, ocorre uma influência muito grande de nucleotídeos para atender a rápida divisão nucléica que ocorre em resposta à estimulação de antígenos. Segundo Schobitz et al. (1991), a ativação dos linfócitos é acompanhada pelo aumento da síntese de ácidos nucléicos. Com a capacidade de síntese de nucleotídeos limitada por via de novo pelos linfócitos a suplementação torna-se necessária na dieta para a manutenção normal do sistema imunológico (KULKARNI et al., 1989).

Com deficiência de nucleotídeos para a ativação dos linfócitos haverá imunossupressão. De acordo com Navarro et al., (1996) e Yamauchi et al., (1996), a adição de mononucleotídeos em dietas contendo baixo nível de nucleotídeos aumenta a produção de linfócito T.

Extrato de leveduras

Os efeitos positivos do uso de extrato de levedura tanto em humanos como em animais justificam-se por serem ingredientes ricos em glutamina e ácido glutâmico, o qual melhora a palatabilidade da dieta, apresentam elevados teores de inositol, um promotor de crescimento natural, e também em nucleotídeos, que possuem diversas funções, como promover maior crescimento, melhorar a resposta imune e a palatabilidade, e reduzir a ocorrência de problemas intestinais (TIBBETTS, 2002). Por serem ricas em nucleotídeos seu fornecimento nas dietas está relacionado à imunidade humoral e celular (ROSSI et al, 2007). A deficiência em nucleotídeos, que na grande maioria das vezes está associada ao estresse, acarreta diminuição da atividade fagocítica e da produção e inibição da maturação de linfócitos (PAUBERT-BRAQUET et al., 1992).

CONSIDERAÇÕES SOBRE O SISTEMA IMUNE

O sistema imune é o responsável pela destruição dos agentes estranhos (antígenos) que invadem o organismo animal. É composto de moléculas e células capazes de combater e eliminar os antígenos nos primeiros estágios da infecção (sistema inato) e ainda estruturar uma defesa a longo prazo (sistema adaptativo) a partir da proliferação de linfócitos e da liberação de citocinas (HUMPHREY e KLASING, 2004).

A interação imunologia e nutrição em monogástricos compreende uma área de conhecimento que vem recebendo grande importância pelos nutricionistas, com o objetivo de utilizar a nutrição como ferramenta para modular o sistema imunológico, produzindo um estado ideal de imunidade (SILVA et al, 2009).

De acordo com Klasing, (1998), o sistema imune pode ser considerado relativamente resistente a deficiências nutricionais e possui prioridade no atendimento de suas exigências pelos nutrientes disponíveis. A quantidade aparente de nutrientes para manter este sistema, assim como a produção de leucócitos e produção de anticorpos durante uma infecção, são muito pequenas quando comparadas às necessidades para crescimento e produção de ovos logo, segundo Della (2011), os níveis da maioria dos nutrientes que maximizam a produção, geralmente proporcionam substrato adequado para o sistema imune funcionar satisfatoriamente.

A resposta imune é dependente de replicação celular e da síntese de compostos protéicos ativos. Desta forma, é fortemente afetada pelo status nutricional do animal, que determina a habilidade metabólica celular e a eficiência com que a célula reage aos estímulos, iniciando e perpetuando o sistema de proteção e autoreparação orgânicas (BRUNETTO et al., 2007).

Resposta Inata

A resposta inata tem como agentes barreiras físicas como a pele e mucosas, quando intactas, proporcionando a primeira barreira contra a entrada de agentes infecciosos. Se a primeira linha de defesa é penetrada, células com capacidade fagocítica podem atuar, como heterófilos (correspondente aos neutrófilos em mamíferos) e macrófagos (RUBIN, 2007). Os neutrófilos/heterófilos são as principais células envolvidas no processo inflamatório agudo, sendo as primeiras

células a migrarem para os locais de infecção, atraídas por substâncias quimiotáticas (quimiocinas, fator de necrose tumoral TNF, interleucina 1), secretadas pelos macrófagos teciduais (RAVAZZOLO, 2007). Os macrófagos possuem funções microbicidas, tumoricidas e fagocíticas, e também atuam como células regulatórias por produzir citocinas e outros metabólitos (QURESHI et al, 2000).

Os mecanismos não específicos respondem rapidamente contra um invasor estranho, mas não apresentam a habilidade de responder com maior força em uma exposição repetida do mesmo imunógeno. Se o sistema imune inato não for capaz de prevenir o acesso ou destruir o microrganismo invasor, a imunidade adquirida é desencadeada (RUBIN, 2007).

Resposta adquirida

Existem dois tipos de imunidade adquirida em aves e mamíferos: a resposta imune humoral adaptativa e a imunidade celular.

A resposta humoral envolve a interação das células B com um antígeno e a subsequente proliferação e diferenciação em células secretoras de anticorpos com, ou sem, a ajuda de células T auxiliares (*T helper*), dependendo do antígeno (RUBIN, 2007). Os anticorpos são a base do processo de imunidade humoral e representam, sem dúvida, um dos mecanismos mais eficientes de defesa do organismo animal, diante de um determinado antígeno. São glicoproteínas sintetizadas pelos linfócitos B já ativados (células plasmáticas secretoras) (RODRIGUES, 2013). Na espécie suína, foram descritas quatro classes de imunoglobulinas - IgM, IgG, IgA e IgE - sendo as três primeiras mais conhecidas e importantes (FERREIRA e SOUSA, 2002). Em aves, os anticorpos são classificados dentro de três principais grupos IgA, IgM e IgY.

Os linfócitos T são responsáveis pela resposta imune mediada por células (imunidade celular) (FERREIRA e SOUSA, 2002), e são incapazes de ligar-se aos antígenos na forma original, somente através de seus receptores de membrana. Existem duas rotas principais para a imunidade celular: a 1ª consiste na reação do linfócito T auxiliar com o antígeno englobado e processado pelas células apresentadoras de antígenos (APC). As células *T helper*, quando ativadas,

secretam linfocinas atraindo macrófagos para o sítio de reação, fagocitando o antígeno em associação à molécula de classe II do MHC (complexo principal de histocompatibilidade) (LUHTALA et al., 1993). A segunda rota diz respeito a interação entre a célula T citotóxica com o antígeno processado e apresentado por um MHC classe I na superfície de uma célula, desencadeando a lise celular (ARSTILA et al., 1994).

RESULTADOS CIENTÍFICOS

Ácidos Graxos

Em frangos de corte, a utilização de óleo de peixe na ração levou a alterações na resposta imune inflamatória e específica destes animais, resultando em uma maior imunidade mediada por células (KORVER & KLASING, 1997). Puthongsiriporn e Scheideler (2005), avaliando os efeitos de diferentes proporções de óleo de linhaça e óleo de milho na ração de aves de postura Hy-line W-36 submetidas a diferentes programas de vacinação, verificaram aumento da resposta humoral das poedeiras após a vacinação contra doença de Newcastle, ao aumentar a quantidade de óleo de linhaça na dieta.

Em trabalho com leitões alimentados com dietas contendo 0; 0,67; 1,33 ou 2% de CLA Bassaganya-Riera et al., (2001), observaram, após 42 dias, um aumento linear na percentagem de linfócitos. Os autores acreditam que 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.

Neste sentido, Costa, (2007) afirma que o tipo e o nível de gorduras específicas na dieta têm significativo efeito no desenvolvimento e atividade do sistema imune. Uso de ácidos graxos polinsaturados (ω -3) na dieta tem efeito na produção de prostaglandinas e outros fatores de mediação da função de Linfócitos. Em comparação com leitões que não receberam suplementação, os animais aos quais foi oferecido ω -3 têm um maior número de células T e B e baixos níveis de mediadores de inflamação.

Vitamina E

Níveis moderados de vitamina E na dieta (50 UI/kg) de aves elevaram a produção de anticorpos para eri-

trócitos ovinos, enquanto o mesmo não ocorreu com níveis mais altos (100 e 200 UI/kg) (LESHCHINSKY & KLASING, 2001). Konjufca et al., (2004) observaram uma melhora na atividade fagocitária de macrófagos em aves jovens com altas doses de suplementação de vitamina E (110 a 220 mg/Kg). Estudo feito por Boa-Amponsem et al.; (2000) comprovaram também essa melhora da capacidade fagocitária, utilizando dosagens de até 300 mg/Kg de vitamina E na dieta de frangos onde foi observado um aumento significativo na relação heterófilo/linfócito.

Com 65 ppm de vitamina E as aves que tiveram estímulo do SIM não só responderam melhor em termos de anticorpos contra Newcastle, melhor relação heterófilo:linfócito (H:L), como também tiveram melhor ganho de peso ao longo de todo experimento (Silva et al., 2009). Ainda neste sentido, a importância da vitamina E na resposta imune foi observada por Konjufca et al. (2004), os quais relataram maior atividade fagocitária dos macrófagos de frangos suplementados com 110 e 220mg de vitamina E kg⁻¹ em relação ao controle (16mg kg⁻¹).

Dietas suplementadas com vitamina E podem, potencialmente, aumentar a resistência das porcas e leitões às doenças entéricas, tais como as causadas por *Escherichia coli*. Na verdade, infecção por *E. coli* é uma das doenças mais comuns entre leitões recém-nascidos e contribui para a elevada mortalidade durante a fase pré-desmame (Pinelli - Saavedra 2003). Ainda assim, segundo Villaverde (2005), considera-se que os níveis nutricionais de vitaminas e minerais necessários para a obtenção de resposta imune ideal são acima dos adequados para crescimento ótimo. O mesmo autor relata que se obteve melhoria da resposta imune na dieta de suínos com o a inclusão na ração de Vitamina E na proporção de 2 a 10 vezes o nível nutricional recomendado.

Vitamina C

Características de desempenho e função imune de aves que sofreram estresse por calor são significativamente melhoradas com o aumento nos níveis de vitamina C (PARDUE & THAXTON, 1984; PARDUE et al., 1985). Amamkye-Anim et al., (2000) observaram que a suplementação de 1000 ppm de ácido ascórbico na dieta apresentou efeitos positivos na produção

de anticorpos em aves vacinadas contra a doença de Gumboro. Lauridsen e Jensen (2004), observaram que leitões desmamados aos 28 dias e alimentados durante as três semanas seguintes com uma dieta controle ou com dieta suplementada com 500 mg de STAY-C® 1 por quilo expressaram aumento na concentração de IgM sérica, além disso, a vitamina C demonstrou influência sobre a síntese de prostaglandina das células imunes.

Vitamina A

De acordo com resultados verificados por Dalloul et al., (2002), ao alimentarem frangos com dietas deficientes em vitamina A, ocorreu piora na resposta imune celular, tornando os animais mais sensíveis a infecção de *E. acervulina*. A vitamina A também está envolvido na resposta imune de suínos. Lüdke et al., 1985 relatam um aumento da concentração de anticorpos contra *Escherichia coli* e *Salmonella Dublin*, bem como globulinas totais, em leitões que receberam suplementos de vitamina A em comparação com os controles. A eficiência da vitamina A na resposta imune está relacionada com a manutenção da integridade do epitélio, a função da glândula supra-renal, que liberta corticosteróides, e a resposta de anticorpos a antígenos dependentes de células T. A vitamina A desempenha um papel importante na manutenção de um número adequado de células *natural killers* (ZHAO e Ross, 1995). Além disso, Katz et al., (1987) afirmam que o ácido retinóico contribui para o aumento da capacidade fagocitária de macrófagos e um possível papel na diferenciação de leucócitos. Os resultados publicados sugerem que o ácido retinóico está envolvida no aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a interleucina 1 (TRECHSEL et al., 1985).

Arginina

Pesquisas apontaram o aumento da produção de óxido nítrico por macrófagos de aves suplementadas com Arginina (SUNG et al., 1991), aumento do peso dos órgãos linfóides (KWAK et al., 1999), melhora da relação heterófilo:linfócito em pintos suplementados e desafiados com o agente viral da bronquite infecciosa e maior percentual de células CD8⁺ (LEE et al., 2002). Entretanto, segundo Kidd (2004), os efeitos benéficos da suplementação de Arginina foram

observados quando os níveis empregados foram de 25 a 50% do requerimento estabelecido. Níveis próximos ao recomendado, apesar de elevar o nível de Arginina plasmática, não melhoraram a resposta imune humoral ou celular. Tayade et al. (2006), verificaram que frangos suplementados com 2% de arginina na dieta e vacinados com vacina intermediária atenuada contra a doença de Gumboro apresentaram 100% de proteção após o desafio com o vírus da doença contra 80% de proteção das aves que não receberam suplementação de arginina. Embora haja uma síntese eficaz de arginina nos hepatócitos de leitões neonatais, quase toda a arginina produzida é convertida a óxido nítrico, pelo ciclo da ureia, com o propósito de reforçar o sistema imunológico quando este é ativado por agentes estressores (WU et al., 2007). Objetivando comprovar o déficit de desempenho em leitões, devido à deficiência de arginina, os mesmos autores avaliaram níveis de 0,2 e 0,4% de arginina suplementar para leitões dos 7 aos 21 dias e obtiveram uma redução da amônia plasmática (20 e 35%), um aumento na concentração plasmática de arginina (30 e 61%) e no ganho de peso (28 e 66%), atribuindo esses efeitos aos níveis suplementares de arginina na dieta.

Ferro

Svoboda et al., (2004) demonstram que a contagem total de leucócitos, a contagem relativa e absoluta de neutrófilos e a contagem absoluta de linfócitos e diminuição na circulação de linfócitos B mostraram-se menores no grupo de leitões deficientes não suplementados com ferro, em comparação com os suplementados. Suínos recebendo 200 ppm de ferro orgânico apresentaram aumento significativo no transporte transplacentário deste mineral para os embriões, resultando em uma menor mortalidade de leitões, com aumento do peso ao nascer e ao desmame, além do aumento na concentração de ferritina e de imunoglobulinas no sangue dos animais (CLOSE, 1999) e está ligado a atividades de oxidação e redução e ao transporte de elétrons (DUCSAY et al, 1984). Morck & Austic (1981) encontraram diferenças nos resultados de hematócrito após a segunda semana de suplementação com ferro em níveis de 15 até 65 ppm, sendo esses os resultados considerados pelo NRC (1994) para fazer as recomendações desse microelemento para poedeiras leves (45 ppm).

Selênio

Hegazy e Adachi (2000) observaram melhor resposta imune, representada por títulos de anticorpos, em aves desafiadas com *Salmonella Typhimurium* e aflatoxina B1, quando comparadas as aves que receberam dieta controle. De acordo com Leng et al., (2003), o selênio melhora o status imune dos frangos com aumento da habilidade imunocompetente das células de defesa para responder a estímulos antigênicos. Esse mineral também apresenta ação anti-inflamatória. Segundo estudos de Shilo et al. (2008), o selênio atua na resposta inflamatória dos macrófagos, diminuindo a ativação de interleucinas (IL-6), controlando assim casos de síndromes de resposta inflamatória sistêmica. Em 2004 Mahan e Peters testaram a suplementação de Selênio de forma orgânica e inorgânica na dieta de fêmeas suínas e observaram que o uso de 0,15 ppm de selênio na forma inorgânica e orgânica não diferiram quanto as características de desempenho reprodutivo avaliadas. Entretanto as fêmeas alimentadas com selênio na forma orgânica transferiram maior percentual de selênio aos neonatos, colostro, leite e leitões desmamados.

Extrato de Leveduras

Spring e Maribo (2003), avaliando a utilização do conteúdo celular de leveduras em rações de suínos na fase de crescimento, observaram melhora na viabilidade e desempenho dos animais que receberam o extrato de levedura em comparação com dietas sem adição de antibióticos e relacionaram o resultado a presença de componentes que atuam sobre o sistema imune, podendo ser uma alternativa em situações nas quais o uso de antibióticos promotores de crescimento não seja possível. Davis et al., 2004 suplementaram leitões com levedura e observaram que macrófagos (isolados da lâmina própria do jejuno) fagocitaram maior número de eritrócitos de carneiro quando comparados ao controle, sem suplementação. Savage et al. (1997) ao suplementarem perus com mananoligossacarídeos (MOS), além de observarem o aumento da altura do vilo constataram aumento no número de células caliciformes (que protegem o muco intestinal durante a passagem do alimento e age como barreira protetora impedindo o contato entre micro-organismos com as células epiteliais). Silva et al. (2009) sugerem que a suplementação de MOS resultou em significa-

tiva melhora na resposta de anticorpos em frangos de corte.

Nucleotídeos

Qureshi, (2002) testou diferentes níveis de inclusão de nucleotídeos (2,5%, 5% e 10%) na dieta de frangos de corte e observou aumento na atividade de macrófagos das aves suplementadas em comparação à dieta controle. Dados apresentados por Hoffmann (2007) relatam que em aves vacinadas contra a doença de Newcastle e suplementadas com nucleotídeos, uma semana antes até uma semana após a vacinação; durante duas semanas após a vacinação e um grupo (controle) que não foi suplementado, 65% das aves do grupo controle estavam protegidas contra a doença, mas as aves suplementadas apresentaram proteção acima de 80%, atribuindo os resultados aos nucleotídeos, os quais resultam em um rápido aumento na titulação de anticorpos e persistem por longo tempo, de forma mais pronunciada, se as aves forem suplementadas antes da vacinação, corroborando os resultados encontrados por Nunes, 2008 que observou efeitos significativos nos títulos de anticorpos aos 28 dias de idade, quando suplementou a dieta de frangos de corte com prebiótico a base de parede celular de levedura. Spring (2001) suplementou uma fonte rica em nucleotídeos (Nupro®) na dieta de leitões desmamados sobre o desempenho e saúde e observou que os leitões alimentados com a dieta contendo Nupro® apresentaram uma tendência de maior ganho de peso, maior consumo de ração e melhor eficiência alimentar, além de apresentar menor incidência de diarreia quando comparados aos animais que receberam a dieta controle, sem suplementação de nucleotídeos.

Zinco

Downs et al., (2000) observaram aumento na imunidade e redução na incidência de celulite em frangos de corte utilizando um complexo Zn-aminoácido administrados em conjunto com vitamina E. Estudos demonstraram (KIDD et al., 1992; KIDD et al., 1993) que o fornecimento de zinco-metionina suplementar para matrizes velhas e jovens melhorou a imunidade das respectivas progênies.

Muniz et al., (2010) observaram menor incidência de diarreia nos primeiros 15 dias pós desmame em

leitões suplementados com Zinco inorgânico quando comparados aos que receberam Zinco orgânico. Segundo Carlson (2004), o efeito positivo de uma dieta pós desmama com Zn pode ter efeito sobre a melhora no desenvolvimento da mucosa e função celular devido a maior contenção de Zn nas células intestinais pela metalotioneína podendo reduzir a sensibilidade para diarreia induzida por bactérias.

Cromo

Kheiri & Toghyani (2009) suplementando a dieta de frangos de corte com cromo, observaram aumento significativo do título de anticorpos para o vírus da doença de Newcastle. Segundo estes autores, o cromo pode melhorar a efetividade da vacinação pelo aumento da função imune, pela redução de corticosterona ou mediadores liberados por células do sistema imune. Quando utilizado em dietas para aves, o cromo mostra-se eficaz em reduzir os efeitos negativos causados pelo estresse por calor, mantendo elevada produtividade (ARAÚJO & BARRETO, 2007). Segundo Van Heugten & Spears (1997), a proliferação celular e a síntese de proteínas reguladoras dão suporte a uma resposta imune efetiva e estes processos podem ser afetados pelo cromo oriundo da dieta. Os mesmos autores observaram que a suplementação de 200 ppb na dieta de suínos recém desmamados mostrou efeito na proliferação de linfócitos e aumento na produção de anticorpos.

Glutamina

A melhora na estrutura da mucosa intestinal foi demonstrada em frangos de corte por Maiorka et al., (2002), Murakami et al., (2007) e Sakamoto (2009), nos quais, trabalhando com glutamina na primeira semana de idade, observaram melhor desenvolvimento da mucosa intestinal, mostrando que esse aminoácido pode ter papel importante na maturação do intestino dos pintos, que ocorre nos primeiros dias de vida das aves.

Yoo et al. (1997) observaram que leitões infectados no desmame, por *Escherichia coli*, e que receberam glutamina na dieta, mantiveram a concentração intracelular de glutamina nos músculos, a população de leucócitos e a função dos linfócitos, mantendo os níveis de glutamina muscular e a resposta imune normais, ou seja, semelhantes aos dos animais não infectado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma dieta bem balanceada pode contribuir com o fortalecimento do sistema imunológico dos animais, possibilitando alterar positivamente as respostas imunológicas a doenças através da utilização de nutrientes com perfis imunomodulatórios e colaborando com a manutenção ou alterações positivas sobre o desempenho e bem estar animal. Vários estudos são conduzidos neste sentido, ainda assim, muito ainda se estuda a fim de definir quais são e em que níveis de inclusão são capazes de ocasionar imunocompetência e maior resistência a desafios sanitários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J.S. **Cellular and molecular immunology**. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders. 533p, 2000.
- ALMEIDA, R. F.; LOPES, E. L.; NUNES, R. C.; et al. Imunidade humoral em suínos alimentados com fitase e níveis reduzidos de fósforo. **Ciência Animal Brasileira**, v. 8, n. 4, p. 767-776, out./dez. 2007.
- AMAKYE-ANIM, J.; LIN, T.; HESTER, P et al. Ascorbic acid supplementation improved antibody response to infectious bursal disease vaccination in chickens. **Poultry Science**, v79, p. 680-688, 2000.
- ANDRADE, P.M.M; CARMO, M.G.T. Ácidos graxos n-3: um link entre eicosanoides, inflamação e imunidade. **MN-Metabólica**, v.8, n.3, 135-146, 2006.
- ARAÚJO, M. S.; BARRETO, S. L. Níveis de cromo orgânico na dieta de codornas japonesas mantidas em estresse por calor na fase de postura. **Revisita Brasileira de Zootecnia**, v.36, n.3, p.584-588, 2007.
- ARSTILA, T.P; VAINIO, O.; LASSILA, O. central role of CD4+ T cells in avian immune response. **Poultry Science**, v 73, p. 1019-1026, 1994.
- 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.
- BASSAGANYA-RIERA J., HONTECILLAS-MAGARZO, R., BREGENDAHL K., WANNEMUEHLER M.J. & ZIMMERMAN D.R. 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, 2001.

- BERTECHINI, A. G.. Metabolismo de proteínas. In: **Nutrição de monogástricos**. 1 edição. Lavras: UFLA, 101- 127, 2006.
- BOA-AMPONSEM, K.; PRICE, S. E. H.; PICARD, M. et al. Vitamin E and immune responses of broiler pureLine chickens, **Poultry Science**, v. 79, p.466-470, 2000.
- BREDT, D.S.; SNYDER S.H. Nitric oxide: A physiologic messenger molecule. **Annual review of biochemistry**, v.63, p.175-195, 1994.
- BRUNETTO, M. A.; GOMES, M. O. S.; JEREMIAS, J. T.; OLIVEIRA, L. D.; CARCIOFI, A. C. Imunonutrição: o papel da dieta no restabelecimento das defesas naturais. **Acta Scientiae Veterinariae**. 35 (Supl 2) 230 – 232, 2007.
- BURRIM, D. G.; STOLL, B.; JIANG, R.; et al., Minimal enteral nutrient requirements for intestinal grown in neonatal pigs: how much is enough? **The American Journal of Clinical Nutrition**. V 71, p. 1603-1610, 2000.
- CALDER, P. C. Immunonutrition: May have beneficial effects in surgical patients. **BMJ Journals**. 19; 327(7407): p. 117–118, 2003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1126497/>
- CARLSON, D.; BEATTIE, J.H.; POULSEN, H.D.; Assessment of zinc and copper status in weaned piglets in relation to dietary zinc and copper supply. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, Berlin, v 77, p 1199-1207, 2004.
- CHANDRA R.K. Nutrition and immunoregulation. Significance for host resistance to tumors and infectious diseases in humans and rodents. **Journal of Nutrition**. 122: 754-757, 1992
- CLOSE, W. H. 1999. **Mineral nutrition in the new millennium**: The scientific case for organic minerals. Pages 131–142 in Concepts in Pig Science. T. P. Lyons and D. J. A. Cole, ed. Nottingham University Press, Nottingham, UK, 1999.
- COSTA, M. T.C. Imunidade de rebanho e controle de doenças. XIII Congresso Brasileiro de Veterinários Especialistas em Suínos – ABRATES 16 a 19 de outubro de 2007 - Florianópolis, SC. **Anais Eletrônicos**. Disponível em: <http://www.cnpsa.embrapa.br/abrates-sc/pdf/Palestras>.
- DALLOUL, R. A. LILLEHOJ, H. S.; SHELLEM, T.A.; et al. Effect of vitamin A deficiency on host intestinal immune response to Eimeria acervulina in broiler chickens. **Poultry Science** v 81, p 1509-1515, 2002.
- DAVIS, M. E.; MAXWELL, C.V.; ERF, G. F.; BROWN, D. C.; WISTUBA, T.J. Dietary supplementation with phosphorylated mannans improves growth response and modulates immune function of weanling pigs. **Journal of Animal Science**. Champaign v.82, p.1882-1891, 2004.
- DELLA, M. P. **A resposta imune de frangos e sua relação com a nutrição e a seleção genética**. Dissertação. 30fls. Faculdade de Veterinária Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011.
- DEMICIS, B. B.; MARTINS, C.B. **Tópicos especiais em Ciência Animal III** / Bruno Borges Deminici, Carla Braga Martins, organizadores. – Alegre, ES : CAUFES, 2014.
- DEWITT R.C., WU Y. & RENEGAR K. Glutamine-enriched total parental nutrition preserves respiratory immunity and improves survival to a Pseudomonas Pneumonia. **Journal of Surgical Research**. 84: 13-18, 1999.
- DOWNS, K. M.; HESS, J.B.; MACKLIN, K.S.; al Dietary zinc complexes and vitamin E for reducing cellulitis incidence in broilers. **Journal of Applied Poultry Research**, v. 9, p 319-323, 2000.
- DUCSAY, C. A.; BUHI, W. C.; BAZER, F.W.; ROBERTS, R. M.; COMBS, C. E. Role of uteroferrin in placental iron transport: effect of maternal iron treatment on fetal iron and uteroferrin content and neonatal hemoglobin. **Journal of Animal Science**, Virginia, v.59, n.5, p. 1303-1308, 1984.
- ELLIS, R. & VORHIES, M.W. 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. 1976.
- FERREIRA, R. A.; SOUSA, A. V. O desenvolvimento do sistema imune de leitões e suas correlações com as práticas de manejo. **Boletim Agropecuário**, Lavras. v. 39, p.1-39. 2002.
- FINCH, J. M.; R. J. TURNER. Effects of selenium and vitamin E on the immune responses of domestic animals. **Research in Veterinary Science Journal**, 60: 97–106, 1996.
- FOX, A. D.; KRIPKE, S. A.; BERMAN, J. M. Dexamethasone administration induces increased glutamine specific activity in the jejunum and colon. **Journal Surgery or Research**, v44, p 391-396, 1998.
- FRIEDMAN, A.; BARTOV, II.; SKLAN, D. Humoral immune response impairment following excess vi-

- tamin E nutrition in the chick and turkey. **Poultry Science**, v.77, p.956-962, 1998.
- HANNAS, M. I. **Imunonutrição em suínos**: fundamentos, conceitos e imunonutrientes. IV Congresso Latino Americano de Nutrição Animal - IV CLANA CBNA/AMENA - de 23 a 26 de novembro de 2010 – Estância de São Pedro, SP – Brasil Disponível em: http://file.aviculturaindustrial.com.br/Material/Tecnico/imuno_sui.pdf Acesso em 15 de junho de 2015
- HEGAZY, S. M.; ADACHI, Y. Comparison on the effects of dietary selenium, zinc and selenium and zinc supplementation on growth and immune response between chick groups that were inoculated with *Salmonella* and aflatoxin or *Salmonella*. **Poultry Science**, Champaign, v79, n. 331-335, 2000.
- HENTZE, W. M.; MUCHENTHALER, M. U.; ANDREWS, N. C. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. **Cell, Heidelberg**, v.117, p. 285-297, 2004.
- HOFFMANN, K. **The use of nucleotides in animal feed**. Part 2, 2007. Disponível em: <http://www.allaboutfeed.com.net> Acesso em 15 de junho de 2015.
- HUMPHREY, B.D.; KLASING, K. C. Modulation of nutrient metabolism and homeostasis by the immune system. **World's Poultry Science Journal**, Cambridge, UK, v 60, p 90-100, 2004.
- JOHNSON, R.W. Inhibition of growth by pro-inflammatory cytokines: an integrated view. **Journal of Animal Science**. 75: 1244–1255. 1997.
- JOHNSON, R.W., ESCOBAR J. & WEBEL D.M. Nutrition and Immunology of Swine. In: Lewis A.J. & Southern L.L. (Eds) **Swine Nutrition**. 2.ed. Nebraska: CRC Press, pp.545-562, 2001.
- KATZ D., DRZYMALA M., TURTON J.A., HICKS R.M., HUNT R., PALMER L.; MALKOVSKÝ M. Regulation of accessory cell function by retinoids in murine immune responses. **British Journal Experimental Pathology** 38:1-14, 1987.
- KELLEY, D. S. Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids. **Nutrition**. 17:669-73. 2001.
- KHEIRI, F.; TOGHYANI, M. Effect of different levels of inorganic chromium on performance and immunity of broilers chicks. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, v.8, p.1819-1823, 2009.
- KIDD, M. T. et al. Progeny performance when dams and chicks are fed supplemental zinc. **Poultry Science**, Cary, v.71, p. 1201-1206, 1992.
- KIDD, M. T. et al. Progeny performance when dams and chicks are fed supplemental zinc. **Poultry Science**, v. 72, p.1492-1499, 1993.
- KIDD, M.T. Nutritional modulation of immune function in broilers. **Poultry Science**, 83:650-657, 2004.
- KLASING, K.C. Nutritional modulation of resistance to infectious diseases. **Poultry Science**, v.77, n.8, p.1119-1125, 1998.
- KONJUFCA, V. K.; BOTTJE, W. G.; BERSI, K.; ERF, G. F. Influence of dietary vitamin E on phagocytic functions of macrophages in broilers. **Poult. Sci.** 83:1530–1534, 2004.
- KORVER, D.R.; KLASING, K.C. Dietary fish oil alters specific and inflammatory immune responses in chicks. **Journal of Nutrition**, Bethesda, v.127, n.10, p.2039-2046, 1997.
- KULKARNI, A. D.; FANSLOW, W. C.; RUDOLPH, F. B.; VAN BUREN, C. T. Effect of dietary nucleotides on response to bacterial infections. **J. Parenter. Enteral Nutrition**. 10: 169-171, 1989.
- KWAK, H.; AUSTIC, R. E.; DIETERT, R. R. Influence of dietary arginine concentration on lymphoid organ growth in chickens. **Poultry Science** 78(11):1536-41, 1999.
- LAURINDSEN, C.; JENSEN, S. K. Suplementação Vitamínica. **Scandinavian Journal of Immunology** 59, page. 618, 2004.
- 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**, 81(6):793-98, 2002.
- LEITE, H. P.; SARNI, R. C. Radicais livres, anti-oxidantes e nutrição. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**; 18(2):87-94), 2003.
- LE FLOC, H N, MELCHIOR D, OBLED C. Modification of protein and amino acid metabolism during inflammation and immune system activation. **Livestock Production Science**, v.87, n.(1-2), p. 37-45, 2004.
- LENG, L., R. BOBZEK, S. KURIKOVÁ, K. et al. Comparative metabolic and immune responses of chickens fed diets containing inorganic selenium and Sel-Plex™ organic selenium. In: Nutritional Biotechnology in the Feed and Food Industry, **Proceedings of Alltech's 19th Annual Symposium** (K.A. Jacques and T.P Lyons, eds). Nottingham University Press, UK, 2003. p. 131-145.

- LESHCHINSKY, T.V.; KLASING, K.C. Relationship between the level of dietary vitamin E and Immune response of broiler chickens. **Poultry Science**, v.80, p.1590-1599, 2001.
- LÜDKE H., SCHÖNE F., HENNIG A., SEFFNER V. & STEINBACH G. Vitamin A requirements of growing pigs. 3. Effect of vitamin A supply on the state of health of piglets and fattening swine. **Archiv für Tierernährung** 35(2):97-108, 1985.
- LUHTALA, M. Analysis of chicken CD4 by monoclonal antibodies indicates evolutionary conservation between avian and mammalian species. **Hybridoma**, v.12, p 633-646, 1993.
- LYON, J. A.; HINSHAW, V.S. Inhibition of nitric oxide induction from avian macrophage cell lines by influenza virus. **Avian Disease**. Jul-Sep;37(3):868-873, 1993.
- MAHAN, D. C.; PETERS, J. C. Long-term effects of dietary organic and inorganic selenium sources and levels on reproducing sows and their progeny. **Journal of Animal Science**. May;82(5):1343-58, 2004.
- MAIORKA A, BOLELI IC E MACARI M. Desenvolvimento e reparo da mucosa intestinal. In: Macari M, Furlan RL, Gonzales E. **Fisiologia aviária aplicada a frangos de corte**. (Jaboticabal), 113-123. 2002.
- MEDZHITOV, R.; JANEWAY, C. A. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. **Cell**, 91 p. 295-298, 1997.
- MENIN, A.; BRANCO, G.; FERRAZ, S. Avaliação in vitro do papel do zinco no mecanismo de adesão da *Escherichia coli* em suínos. **Acta Scientiae Veterinarie**. Porto Alegre, v.34, n. 2, p. 149-152, 2006.
- MORCK, T.A.; AUSTIC, R.E. Iron requirements of white leghorn hens. **Poultry Science**; 60(7): 1497-1503, 1981.
- MUNIZ, M. H. B.; BERTO, D. A.; AUGUSTO, R. M. N. Fontes de minerais orgânicos e inorgânicos para leitões desmamados. **Ciência Rural**. Santa Maria, v. 40, n.10, p.2163-2168, 2010.
- MURAKAMI, A. E.; SAKAMOTO M. I.; NATALI, et al. Supplementation of Glutamine and Vitamin E on the Morphometry of the Intestinal Mucosa in Broiler Chickens. **Poultry Science**, 86, 488-495, 2007.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Nutrient requirement of poultry**. 8ed. Washington; p.71. 1994.
- NAVARRO, J.; BARVO, AR; VALERA, MJ; GIL, A. Modulation of antibody-forming cell and mitogen-driven lymphoproliferative responses by dietary nucleotides in mice. **Immunology Letters**. 53: 141-145, 1996.
- NEWSHOLME, P. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? **Journal of Nutrition** v 131, p2515S-2522S, 2001.
- NUNES, A.D. **Influência do uso de aditivos alternativos a antimicrobianos sobre o desempenho, morfologia intestinal e imunidade de frangos de corte**. 2008. 111fls. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2008.
- O'SHEA M., BASSAGANYA-RIERA J. & MOHEDE I.C.M. Immunomodulatory properties of conjugated linoleic acid. **American Journal of Clinical Nutrition**. 79: 1199-1206. 2004.
- PARDUE, S.L.; THAXTON, J.P. Evidence for amelioration of steroid-mediated immunosuppression by ascorbic acid. **Poultry Science**, v.63, p.1262-1268, 1984.
- PARDUE, S.L.; THAXTON, J.P.; BRAKE, J. Role of ascorbic acid in chicks exposed to high environmental temperature. **Journal Applied Physiology**, v.58, p.1511-1516, 1985.
- PAUL-BRAQUET M.; DUPONT, C.; HEDEF, N. et al.; Quantification of nucleotides in human milk and their effects on cytokine production by murine fibroblasts, J77A1 macrophages and human monocytes. **Foods Nutrition and Immunity**. Paris v1, p 22-34, 1992.
- PINELLI-SAAVEDRA A. Vitamin E in immunity and reproductive performance in pigs. **Reproduction Nutrition Development**. 43:397-408, 2003.
- PUTHPONGSIRIPORN, U.; SCHEIDELER, S.E. Effects of dietary ratio of linoleic to linolenic acid on performance, antibody production, and in vitro lymphocyte proliferation in two strains of leghorn pullet chicks. **Poultry Science**, Champaign, v.84, n.6, p.846-857, 2005.
- QURESHI, M.A.; HEGGEN, C.L.; HUSSAIN, I. Avian macrophage: effector functions in health and disease. **Development & Comparative Immunology**, v.24, p. 103-109, 2000.
- QURESHI, M.A. Differential expression of inducible nitric oxide synthase is associated with differential

- Toll-like receptor – 4 expression in chickens macrophages from different genetic backgrounds. **Veterinary Immunology Immunopathology**, Amsterdam, v.84, n.3, p.191-207, 2002.
- RAVAZZOLO, A. P. A imunidade inata na defesa imunológica de suínos. **Acta Scientiae Veterinariae**. 35(Supl 1): s121-s124, 2007.
- RIBEIRO, A. M. L.; PINHEIRO, C. C.; GIANFELICE, M. Nutrientes que afetam a imunidade dos leitões. **Acta Scientiae Veterinariae**. 36(Supl 1): s119-s124, 2008.
- RODRIGUES, V.V. **Plasma sanguíneo com ou sem antibiótico em dietas para leitões desmamados aos 28 dias de idade**. (Tese de Doutorado). Universidade Federal de Viçosa. 2013. Disponível em http://www.tede.ufv.br/tedesimplificado/tde_arquivos/1/TDE-2013-10-14T091818Z-4849/Publico/texto%20completo.pdf Acesso: 23 de junho de 2015.
- ROSSI, P.; XAVIER, E. G.; RUTZ, F. Nucleotídeos na nutrição animal. **Revista Brasileira de Agrociência**. Pelotas, v13, n1, p 5 – 12, 2007.
- RUBIN, L. L. (2007) **Efeitos da metionina e da arginina sobre a resposta imune e o desempenho de frangos de corte**. (Tese de Doutorado). 90fls. Faculdade de Veterinária - Universidade Federal do Rio Grande do Sul 2007. Disponível em <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/15610/000687992.pdf?...1> Acesso em 22 de junho de 2015.
- RUTZ, F.; BERMUDEZ, V. L.; PAN, E. A.; FISCHER, G. **Impacto da nutrição vitamínica sobre a resposta imunológica das aves**. Disponível em: http://www.cnpsa.embrapa.br/sgc/sgc_publicacoes/anais0204_bsa_rutz.pdf Acesso: 08 de junho de 2015.
- SALGUEIRO, M. J.; ZUBILLAGA, M. B.; LYSIO-NEK, A. E.; et al. Zinc status and immune system relationship: A review. **Biol Trace Elem Res.** ; 76(3):193-205. 2000.
- SAKAMOTO, I. M. (2009). **Desempenho, desenvolvimento e atividade enzimática da mucosa intestinal de frangos de corte alimentados com dietas suplementadas com glutamina e nucleotídeos**. (Tese de Doutorado). Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos – Universidade de São Paulo. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/74/74131/tde-09022010-085037/>
- SAVAGE, T. F.; ZAKRZEWSKA, E. I. The performance of male turkeys fed a starter diet containing a mannan oligosaccharide. **Zootechnica Int.** v 20, p 30-32, 1997.
- SCHOBITZ, B.; WOLF, S.; CHRISTOPHERSON, R.; BRAND, K. Nucleotide and nucleic acid metabolism in rat thymocytes during cell cycle progression. **Biochimica et Biophysica Acta**. 1095: 95-102, 1991
- SENA, K. C. M.; PEDROSA, L. F. C. Efeitos da suplementação com zinco sobre o crescimento, sistema imunológico e diabetes. **Revista de Nutrição**, Campinas, 18(2):251-259, mar./abr., 2005.
- SHETTY, P. **Nutrition, immunity e infection**. Paperback: 224 pages; Publisher: CABI Publishing; 1 edition 2010.
- SHILO, S.; PARDO, M.; AHARONI-SIMON, M.; GLIBTER, S.; TIROSH, O. Selenium supplementation increases liver MnSOD expression: Molecular mechanism for hepato-protection. **Journal of Inorganic Biochemistry** 102, p.110–118, 2008.
- SILVA, V.K.; DELLA TORRE DA SILVA, J.; TORRES, K.A.A.; DE FARIA FILHO, D.E.; HADA, F.H.; DE MORAES, V.M.B. Humoral immune response of broilers fed diets containing yeast extract and prebiotics in the prestartes phase and raised at different temperatures. **Journal of Applied Poultry Research**, v.18. p.530-540, 2009.
- SINGH, H. et al. Effects of dietary supplements of selenium, vitamin E or combination of the two on antibody responses of broilers. **British Poultry Science**, v.47, n.6, p.714-719, 2006.
- SILVA, I. C. M., RIBEIRO, A.M.L., PINHEIRO, C. C. et al. Broiler chicken responses to immunological stimuli as mediated by different levels of vitamin E in the diet. **Journal of Applied Poultry Research**, v.18, p.752 - 760, 2009.
- SPRING, P. **Effect of Nupro® 2000 on commercial pig performance in Switzerland**. Zurich: 2001
- SPRING, P.; MARIBO, H. Yeast extract as a protein source for weanling piglets. In: Symposium on vitamins and additives in nutrition of man and animals, 9., 2003, Jena. **Proceedings...Jena**: [s.n], 2003.
- SUCHNER, U.; KUHN, K. S.; FURST, P. The scientific basis of immunonutrition. **Proceedings of the Nutrition Society**, 59: 553-63, 2009.
- SUNG, Y.-J., J. H. HOTCHIKISS, R. E. AUSTIC, AND R. R. DIETERT. L-arginine-dependent production of

- a reactive nitrogen intermediate by macrophages of a uricotelic species. **Journal of Leukocyte Biology**. v.50, p.49-56, 1991.
- SURAI, P.F. **Natural antioxidants in avian nutrition and reproduction**. Nottingham: University, 2002. 790p
- SURAI, P. F. **Minerals and anti-oxidants**. Re-defining mineral nutrition. Nottingham University Press. 2005. 295p.
- SVOBODA, M.; DRABEK, J.; KREJCI, J.; REJAKOVA, Z.; FALDYNA, M. Impairment of the peripheral lymphoid compartment in iron-deficient piglets. **Journal of Veterinary Medicine**, Berlin, v. 5, n. 1, p. 231-237, 2004.
- TAYADE, C.; JAISWAL, T.N.; MISHRA, S. C.; KOTI, M. L-Arginine stimulates immune response in chickens immunized with intermediate plus strain of infectious bursal disease virus. **Vaccine** 24(5) p 552-560, 2006.
- TIBBETTS, G. W. Nucleotides from yeast extract: potential to replace animal protein sources in food animal diets. In: ALLTECH'S ANNUAL SYMPOSIUM, **Proceedings**, 18, 2002, Lexington. Nutritional Biotechnology in the Feed and Food Industries. Nottingham: Nottingham University Press, p. 435-443, 2002.
- TIZARD, I. R.; **Imunologia Veterinária**. 9ed Rio de Janeiro. Elsevier, 2014
- TRECHSEL U., EVEQUOZ V. & FLEISCH H. Simulation of interleukin 1 and 3 production by retinoic acid in vitro. **Biochem. Journal**. 230:339-344, 1985.
- VAN HEUGTEN E.; SPEARS, J. W. 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, 1997.
- VILLAYERDE, C. **El Papel de la Vitamina E la Inmunidad en Porcino**. Disponível em www.3tres3.com. 2005. Acesso em 18/06/2015
- WILLIAMS N.H., STALY T.S.; ZIMMERMAN D.R. 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. 1997.
- WU, G.; FULLER, W.B.; DAVIS, T.A.; JAEGER, L.A.; JOHNSON, G.A.; KIM, S.W.; KNABE, D.A.; MEININGER, C.J.; SPENCER, T.E.; YIN, Y.L. Important roles for the arginine family of amino acids in swine nutrition and production. **Livestock Science**, Atlanta, v.112, p.8- 22, 2007.
- YAMAUCHI, K.; ADJEI, A.A.; AMEHO, C. K. et al. Nucleosidenucleotide mixture increases bone marrow cell number and small intestine RNA content in protein deficient mice after an acute bacterial infection. **Nutrition**, v.14, p.270-275, 1998.
- YOO, S. S.; FIELD.; MCBURNEY, M. I. Glutamine supplementation maintains intramuscular glutamine concentrations and normalizes lymphocyte function in infected early weaned pigs. **Journal of Nutrition**, 127(11), 2253- 2259, 1997
- ZHAO Z.; ROSS A.C. Retinoic acid repletion restores the number of leukocytes and their subsets and stimulates natural cytotoxicity in vitamin A-deficient rats. **J. Nutr.** 125:2064-2073. 1995.