IMUNOLOGIA E NUTRIÇÃO*

Introdução

Ao longo dos anos, a relação entre os seres humanos e os animais vem sofrendo intensas modificações. Com o deslocamento populacional em direção aos centros urbanos, os animais de produção, que antes eram criados em pequena escala para consumo próprio ou para abastecer pequenos centros comerciais, hoje são criados em sistemas intensivos e tecnificados. Nesses sistemas, a concentração de animais por unidade de espaço é muito maior que no cenário anterior e a introdução de algum agente patogênico no lote pode ter conseqüências catastróficas. O contato próximo entre os animais e as restrições no uso de antibióticos promotores de crescimento favorece a rápida disseminação de patógenos.

Os animais de companhia adquiriram um novo status dentro da matriz familiar. Hoje em dia, os casais têm filhos cada vez mais tarde e em menor número. Nesse contexto, os pets passaram a suprir parte das carências afetivas dos seres humanos deixando de ser vistos como animais e companhia e passando a ser considerados membros da família. Muito por isso, os proprietários se preocupam cada vez mais com a qualidade de vida desses animais e aqueles produtos capazes de promover bem estar e saúde vêm ganhando espaço no mercado.

Diante desse contexto, passou-se a estudar a nutrição como uma ferramenta de modulação do sistema imune com o intuito de manter o estado saudável do animal e a fim de melhorar a resposta frente a uma situação de desafio imunológico.

Modulação do sistema imune a partir da nutrição

O conhecimento das necessidades nutricionais que maximizam o desempenho produtivo e reprodutivo além de prevenir deficiências, já é bastante maduro. Entretanto, muito ainda se estuda a fim de definir quais são e em que níveis de inclusão os nutrientes são capazes de promover imunocompetência e maior resistência a desafios sanitários. Pela complexidade das interações que podem ser firmadas entre os nutrientes e as células imunitárias, divide-se os mecanismos de modulação do sistema imune a partir da nutrição em 5 categorias: regulação direta a partir dos nutrientes, modulação indireta mediada pelo sistema endócrino, regulação pela disponibilidade de substratos, modulação do efeito negativo causado pela resposta imune e

* Seminário apresentado pela aluna MARIANA LEMOS DE MORAES na disciplina BIOQUÍMICA DO TECIDO ANIMAL, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no primeiro semestre de 2011. Professor responsável pela disciplina: Félix H. D. González.

imunidade nutricional.

Regulação direta do sistema imune a partir dos nutrientes

Alguns nutrientes têm a capacidade de interferir na resposta imune por terem efeito regulatório direto sobre os leucócitos, alterando os índices de proliferação, padrão de produção de citocinas e diferenciação de populações leucocitárias específicas.

Ácidos graxos poliinsaturados n-3 e n-6

Os ácidos graxos poliinsaturados (PUFA) são aqueles cuja cadeia de carbono possui duas ou mais ligações duplas por molécula. A principal forma pela qual os PUFAS atuam no sistema imune é como precursores na síntese de eicosanóides, que compreendem as prostaglandinas (PG) e os leucotrienos (LT). A produção destes é iniciada por um estímulo como a presença de citocinas, endotoxinas e complexos de antígeno-anticorpo.

O ácido linoléico (C18:2 n-6) e o ácido linolênico (18:3 n-3) competem quanto à produção de eicosanóides. Ambas as rotas metabólicas para formar estas substâncias caracterizam-se pela competição por sítios de ligação das enzimas desaturases e elongases. Ainda, no último estágio da rota, antes da formação dos eicosanóides, o ácido araquidônico (n-6) e o eicosapentaenóico (EPA, n-3) competem pelas enzimas cicloxigenase (COX) e lipoxigenase (LOX) (Kinsella et al., 1990). Desta forma, a alimentação rica em ácidos graxos n-3, por exemplo, resulta numa diminuição no nível de ácido araquidônico nos fosfolipídios das membranas celulares e conseqüente diminuição nos eicosanóides derivados de n-6 (PGE_2 e o LTB_4) e aumento nos derivados de n-3 (PGE_3 e o LTB_5), que possuem atividade biológica muito inferior às primeiras. A seqüência simplificada de produção dos eicosanóides pode ser observada na Figura 1.

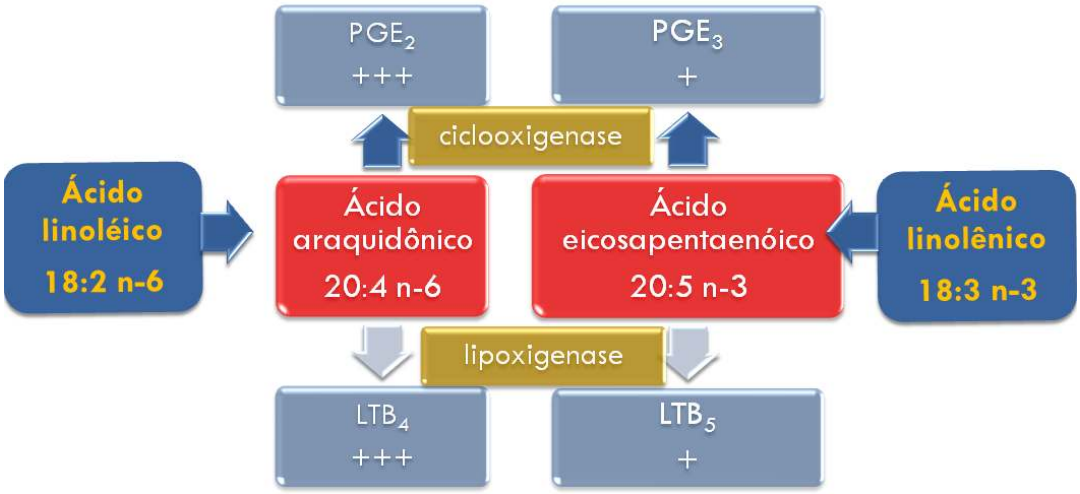

Figura 1. Formação de eicosanóides a partir de ácidos graxos poliinsaturados.

As PUFAS n-6 dão origem a mediadores que podem ter efeitos opostos uns aos outros de forma que o efeito fisiológico final será determinado pela natureza das células produtoras de eicosanóides, pelas concentrações dos mediadores, pelo momento de sua produção e pela sensibilidade das células alvo. A PGE_2 tem muitos efeitos pró-inflamatórios como a indução de febre, aumento da permeabilidade vascular, aumento da dor e edema. Entretanto, a PGE_2 também diminui a proliferação de linfócitos e a atividade das células NK, além de inibir a produção de TNF-α, IL-1, IL-2, IL-6 e INF-γ (Hasler et al., 1983; Betz & Fox, 1991), portanto, a PGE_2 também possui efeitos anti-inflamatórios. Já o LTB_4 pode aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias, a permeabilidade vascular, o fluxo sanguíneo local e a atividade das células *natural killer* (Yaqoob & Calder; 2006).

Pouco se sabe sobre o mecanismo pelo qual os PUFAS n-3 atuam na resposta imune, apesar de os efeitos anti-inflamatórios terem sido observados. Os PUFAS n-3 podem diminuir a produção de TNF-α e IL-1 (Kover & Klasing, 1997). Em humanos, já foi observado que o tratamento com altos níveis de óleo de peixe (rico em n-3) melhora os sintomas de doenças inflamatórias crônicas como artrite reumatóide (Yaqoob & Calder; 2006).

Ácido linoléico conjugado (CLA)

O termo ácido linoléico conjugado se refere a um conjunto de isômeros geométricos e posicionais do ácido linoléico (cis-9, cis-12 18:2) (Angel, 2004; Pariza et al., 2001; Park, 2009). A diferença estrutural entre o CLA e o ácido linoléico é que o primeiro possui duplas ligações conjugadas, ou seja, estão separadas apenas por uma ligação simples entre 2 carbonos, enquanto o ácido linoléico possui 2 ligações simples entre as insaturações (Figura 2). Os isômeros mais

estudados são o cis-9, trans-11 e o trans-10, cis-12 CLA por possuírem atividade biológica (Pariza et al., 2001).

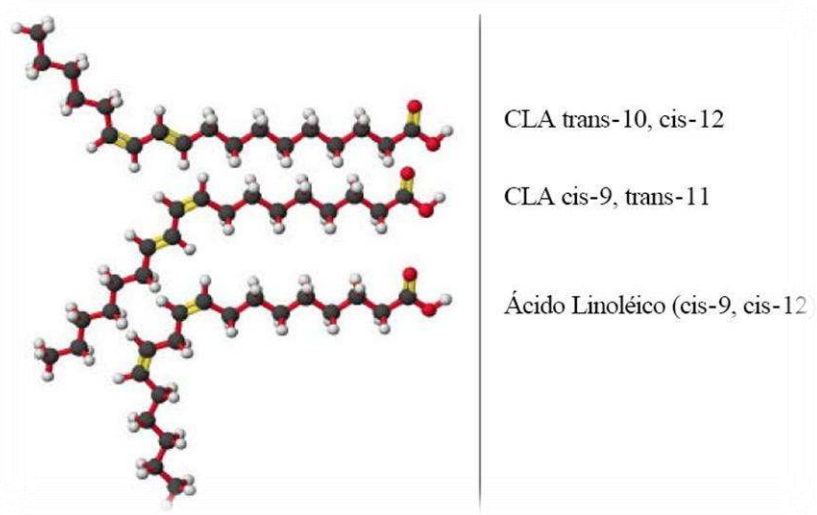

Figura 1. Ácido linoléico x ácido linoléico conjugado (Fonte: HAYASHI, 2003).

A primeira evidência de que o CLA era capaz de afetar o sistema imune se deu com o aumento de respostas imunológicas e a redução do catabolismo imuno-mediado (Cook et al., 1993). Estudos mostram que o CLA exerce atividade imunomoduladora de forma efetiva em diferentes modelos experimentais, incluindo respostas inflamatórias, humorais e celulares.

Entre os mecanismos de modulação do processo inflamatório exercido pelo CLA está a alteração no padrão de produção dos eicosanóides. Da mesma forma que outros PUFAS, isômeros e metabólitos do CLA podem ser incorporados nos fosfolipídios das membranas celulares. O CLA parece ser capaz indiretamente de diminuir as concentrações de PUFAS n-6 ao aumentar os PUFAS n-3, reduzindo dessa forma a produção de PGE_2 (Li & Watkins, 1998; He et al., 2007). Sendo assim, o CLA pode modular o sistema imune diminuindo o acúmulo de ácido araquidônico nos fosfolipídios das membranas celulares e os seus eicosanóides derivados (Belury, 2002).

Uma hipótese alternativa ou complementar para o seu efeito anti-inflamatório, é a interação do CLA com o PPARγ (O'Shea et al., 2004; Bassaganya-Riera & Hontecillas, 2006). Os PPARs (α, δ/β e γ) são receptores de antígeno que regulam a expressão de genes envolvidos na função imune e de homeostase energética (Bassaganya-Riera et al., 2002). Recentemente foi evidenciado que ligantes de PPARγ são capazes de inibir a expressão de receptores tipo *toll* (TLR)-4 em monócitos de humanos (Dasu et al., 2009). Os lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos são potentes indutores da resposta inflamatória. Quando presentes no organismo,

são transferidos por uma proteína ligante de LPS a outra proteína (CD14) presente na superfície dos macrófagos, que gera um sinal e se liga ao receptor glicoprotéico TLR-4, também presente na superfície celular e responsável pela ligação aos LPS encontrados na superfície de bactérias gram-negativas. Essa ligação ativa os macrófagos e estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-8 e TNF-α), fazendo com que os LPS se dissociem do CD14 e se liguem a lipoproteínas, perdendo a toxicidade (Tizard, 2009).

No trabalho de Reynolds et al. (2009), observou-se que ratos alimentados com CLA tiveram maior expressão de PPARγ e reduzida expressão de CD14 e de TLR-4 nas células dendríticas. Quando se adicionou um inibidor específico de PPARγ, o efeito do CLA na redução de TLR-4 foi revertido, o que não ocorreu com a expressão de CD14. Isto sugere que os efeitos anti-inflamatórios do CLA possam ser parcialmente mediados pela regulação do TLR-4 pelo PPARγ.

Ainda não está claro o mecanismo pelo qual o CLA interfere na síntese das imunoglobulinas, mas uma possível explicação seria pelo seu envolvimento na produção das interleucinas (IL). Já foi observado que a IL-2 aumenta a síntese de IgG, IgA e IgM (Kawano and Noma, 1996; Moraes, 2011) e a IL-4 aumenta a síntese de IgE (Coffman et al., 1986; Pène et al., 1988). Devido ao CLA ser capaz de estimular a produção de IL-2, enquanto reduz a de IL-4 (Yang and Cook, 2003), é possível que ele indiretamente eleve a síntese de IgG, IgA e IgM e diminua a de IgE.

Vitamina E

A vitamina E é capaz de aumentar a produção de imunoglobulinas de uma forma semelhante ao CLA. Já foi observado que a suplementação com vitamina E em frangos deprime a produção de PGE_2 (Cook, 1991) que por sua vez inibe a IL-2. Como já foi citado anteriormente, a IL-2 é responsável pelo aumento da síntese de IgG, IgA e IgM.

Um ponto importante de ser ressaltado, é que quando se trata de um parâmetro imunológico, o nível de inclusão nutricional que promove melhor resposta nem sempre é o maior. Um exemplo é o trabalho de Silva et al. (2009) em que foram testados 3 níveis de vitamina E (30, 65 e 100 mg/kg) na dieta de frangos de corte, sendo o nível intermediário aquele que promoveu maior produção de anticorpos contra doença de Newcastle.

Vitamina A

A vitamina A é capaz de aumentar a diferenciação dos linfócitos T e B (Bendich, 1993), porém, a sua maior contribuição para um estado saudável vem por outra propriedade. A

vitamina A é muito importante para a integridade da epiderme e mucosas uma vez que seus metabólitos atuam na manutenção e diferenciação das células epiteliais. Deficiências nutricionais causam diminuição dos queratinócitos, alterações histopatológicas na mucosa intestinal e diminuição da produção de muco no trato respiratório e gastrointestinal. Esta série de eventos debilita o sistema imune inespecífico facilitando a invasão por patógenos.

Modulação indireta do sistema imune mediada pelo sistema endócrino

Os leucócitos possuem receptores que podem ser regulados pelos hormônios relacionados ao status nutricional. A concentração destes hormônios pode influenciar no reconhecimento de antígenos pelos leucócitos, na produção de imunoglobulinas e respostas inflamatórias (Klasing & Leshchinsky).

Sobreconsumo

O excesso de aporte nutricional, mesmo que de uma dieta balanceada, pode comprometer a resposta imune humoral (Klasing & Austic, 1984). Já foi comprovado que animais com sobreconsumo alimentar tiveram menores produções de anticorpos em resposta à vacinação e aumento da predisposição a infecção bacteriana, principalmente *E. coli* (Praharaj, 1997).

Diarréias nutricionais causadas por *E. coli* são comumente observadas em leitões. O desmame é considerado o momento mais crítico da vida de um suíno em decorrência dos estresses ambientais e alimentares que interferem no desenvolvimento do trato gastrointestinal (Lallès et al., 2007). Com o início da ingestão de alimento sólido, a arquitetura das vilosidades intestinais é danificada e inicia-se um processo inflamatório (Hall and Byrne, 1989; Nabuurs, 1991). Dessa forma e também pela menor produção das enzimas digestivas no primeiro estágio de mudança no perfil alimentar, o alimento não é bem absorvido no trato gastrointestinal e acaba servindo como substrato para a multiplicação de bactérias patogênicas causadoras de diarréia (Blikslager et al., 2007; Bergen and Wu, 2009; Liu et al., 2008). Por isso, preconiza-se a utilização de ingredientes de alta digestibilidade e em quantidades controladas, limitando assim o substrato para a proliferação bacteriana

Subnutrição

Já é sabido que da mesma forma que o excesso de aporte nutricional compromete a imunocompetência, o déficit também tem efeitos negativos. O jejum prolongado diminui a resposta imune tanto celular e quanto a humoral. Foi observado que frangos em jejum por um

período de 14 dias tiveram a subpopulação dos linfócitos T CD_4 diminuída e aumento da susceptibilidade a *Salmonella enteritidis* (Klasing & Austic, 1984). Quando a ingestão de alimentos não é capaz de fornecer o mínimo necessário de substratos para o bom funcionamento do sistema imune, a chance de quadros patológicos se instalarem aumenta consideravelmente.

Restrição alimentar

Ao contrário do que muitos imaginam, a restrição alimentar é benéfica para a imunocompetência. Há de se salientar que estamos nos referindo a uma dieta balanceada, em que o nível de oferta não causará deficiência nutricional para o animal.

Animais submetidos ao jejum entre 12 e 24 horas tendem a aumentar a resposta à vacinação (Klasing, 1988), e essa metodologia muitas vezes é aplicada na indústria avícola. A restrição alimentar crônica também é responsável pelo aumento da longevidade e da resistência a doenças infecciosas (Praharaj, 1997; Von Borrel, 1992). Confirmando essa informação, em uma pesquisa recente realizada no Laboratório de Ensino Zootécnico da UFRGS (Moraes et al., 2010), foi observado que frangos de corte em regime de restrição alimentar (40% abaixo do consumo voluntário) tiveram aumento significativo na produção de IgG contra um antígeno específico inoculado.

Regulação do sistema imune pela disponibilidade de substratos

As exigências nutricionais para a manutenção do sistema imune são muito pequenas. Em animais previamente saudáveis que enfrentam uma situação de desafio, a resposta catabólica não permite que faltem substratos para o adequado funcionamento das defesas do organismo. Além disso, os requerimentos de aminoácidos e energia estão diminuídos durante o desafio imunológico uma vez que o crescimento e a função reprodutiva ficam temporariamente deprimidos (Klasing & Leshchinsky).

É importante que se saiba que os requerimentos nutricionais estarão aumentados somente após o reparo do desafio. Recebendo uma dieta adequada, o animal pode desenvolver o crescimento compensatório e amenizar as perdas ocorridas anteriormente. O conceito de crescimento compensatório já está bastante difundido e ocorre com animais que após uma fase de restrição alimentar retomam a ingestão de níveis adequados, obtendo um ritmo de crescimento de forma mais intensa do que aquela que ocorreria caso eles tivessem tido crescimento contínuo. Dessa forma, parte ou todo o crescimento que deixou de ocorrer no momento de restrição é compensado durante o período posterior.

Deficiência protéica

Animais com deficiência protéica crônica têm diminuídas a produção de imunoglobulinas, a função dos macrófagos e a reação de hipersensibilidade tardia. Também fica comprometida a capacidade de reparação tecidual em conseqüência dos danos causados pelos metabólitos produzidos pelo agente infeccioso e pelo próprio hospedeiro na tentativa de destruir o patógeno.

A deficiência de alguns aminoácidos específicos também pode influenciar na imunocompetência. A glutamina, por exemplo, é a fonte de energia para os leucócitos e enterócitos; a metionina por ser fonte de cisteína, interfere na formação da glutationa peroxidase, importante agente antioxidante; e a arginina por sua vez é importante na maturação dos linfócitos T, produção de ácido nítrico para macrófagos e estimula o crescimento e mantém a integridade do timo (Rubin et al., 2007).

Deficiência de ácidos graxos essenciais

Como já foi mencionado anteriormente, com a deficiência relativa de ácidos graxos n-6 haverá diminuição na resposta inflamatória e na fluidez das membranas celulares. Caso a deficiência seja dos ácidos graxos da série n-3, ocorrerá supressão parcial da função imune e uma resposta inflamatória exacerbada. Um quadro de sistema imunológico hiper-responsivo não é desejável, uma vez que causa danos para o organismo do animal pela produção muitos metabólitos tóxicos que causam danos teciduais. O que se preconiza é uma dieta balanceada nesses ácidos graxos, sendo considerada a relação ideal n-6:n-3 de 5:1. Para se ter uma idéia, segundo dados da FAO (1994), a relação entre esses ácidos graxos na alimentação de certas comunidades ocidentais é em torno de 20:1.

Deficiência vitamínica

A deficiência de vitaminas do complexo B também interfere no sistema imune. A piridoxina (B6) aumenta o número de linfócitos, o peso dos órgãos linfóides, a produção de IL-2 e conseqüentemente a produção de imunoglobulinas. A cianocobalamina (B12) atua melhorando a atividade dos fagócitos e estimulando a proliferação de linfócitos T. O ácido pantotênico (B5) melhora a resposta humoral e a riboflavina (B2) além da resposta humoral, aumenta o número de linfócitos circulantes e o peso do timo.

Deficiência mineral

Ainda não está bem claro o mecanismo pelo qual os minerais interferem no sistema imune, porém, observa-se que o zinco estimula a proliferação de linfócitos T além de atuar minimizando o estresse oxidativo. O cobre também atua nesse sentido, porém também é capaz de aumentar a produção de IL-2 e conseqüentemente de imunoglobulinas. O selênio é um importante agente antioxidante por ser parte da enzima glutation peroxidase, mas também influencia na síntese de citocinas e imunoglobulinas e na proliferação linfocitária. O ferro é capaz de estimular a proliferação dos linfócitos Th1 e a atividade fagocítica (Klasing & Leshchinsky).

Há de se considerar que animais que se recebem ração ou suplemento alimentar dificilmente apresentarão deficiências minerais ou vitamínicas. Nas misturas comerciais, estes nutrientes são incluídos com uma boa margem de segurança em relação às necessidades da espécie além de não ser descontado o conteúdo mineral e vitamínico dos demais ingredientes da dieta.

Modulação do efeito negativo causado pela resposta imune

As funções efetoras dos linfócitos T citotóxicos, células natural killer, macrófagos e neutrófilos resulta na produção de várias moléculas destrutivas para o hospedeiro, como espécies reativas de oxigênio (ROS) e radicais livres, óxido nitroso e enzimas catabólicas. Essas moléculas são citotóxicas e além de matarem bactérias, parasitas e células infectadas, podem causar injúria nas células sadias do hospedeiro, resultando em diversas patologias.

Vitaminas e Minerais x Radicais livres

Os radicais livres têm sido relacionados com carcinogênese, doenças cardiovasculares, doenças oculares degenerativas (catarata e degeneração macular), envelhecimento precoce e complicações da diabetes mellitus (Leite & Sarni, 2003). Estas moléculas são formadas pelo organismo em condições normais no processo de respiração celular para a geração de ATP. Entretanto, durante a resposta imune contra um patógeno, grandes quantidades de radicais livres são produzidos pelos eosinófilos, macrófagos e principalmente neutrófilos a fim de destruir o microorganismo invasor.

O potencial destrutivo dos radicais livres é conferido por estes serem átomos, moléculas ou íons que possuem um ou mais que um elétron livre na sua órbita externa. Esta característica lhes confere uma grande instabilidade elétrica, e por esta razão, apresentam grande capacidade reativa por buscarem se estabilizar captando um elétron de algum composto próximo. Esse

composto pode ser uma célula sadia do organismo, que por sua vez ao ficar instável, também busca captar um elétron de outro composto ocorrendo então reações de lesão celular em cadeia. Esse conjunto de eventos é conhecido como estresse oxidativo (Valenzuela, 2007).

O oxigênio é uma molécula que além de estar presente em abundância, possui alta capacidade de receber e perder elétrons e por isso é a maior fonte de formação de radicais livres. O oxigênio pode sofrer reduções seqüenciais que formam diferentes espécies reativas de oxigênio (ROS), sendo os de maior importância o radical superóxido, o H_2O_2 e o radical hidroxila (Figura 3). O H_2O_2 formado pela recepção de dois elétrons não é considerado um verdadeiro radical livre por ter sua órbita externa pareada, porém é precursor da formação de outros radicais livres. As ROS podem atacar a estrutura dos ácidos graxos insaturados dos lipídeos, iniciando a peroxidação lipídica e a formação de radicais peróxido em cadeia (Figura 4), lesionando as membranas celulares e alterando desta maneira a função metabólica, a permeabilidade e a fluidez de substâncias entre o meio intra e extracelular (Cheeseman & Slater, 1993).

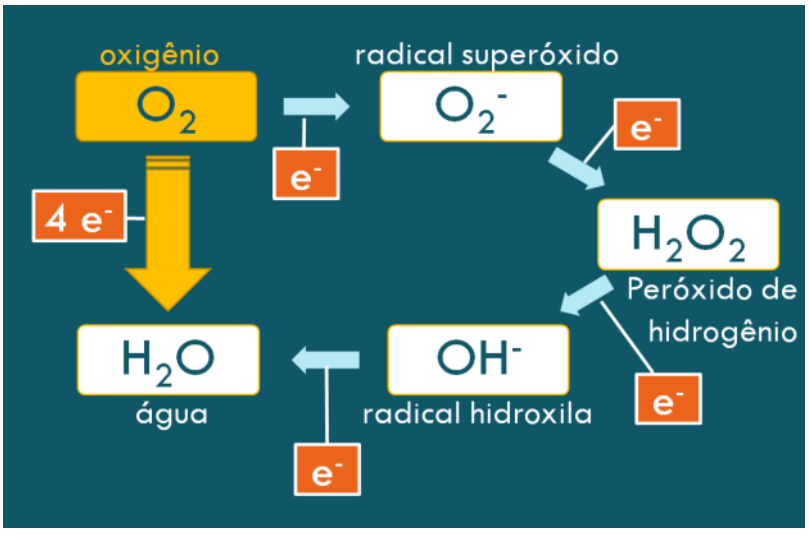

Figura 3. Produção de espécies reativas de oxigênio na respiração celular.
Fonte: Adaptado de Valenzuela (2007).

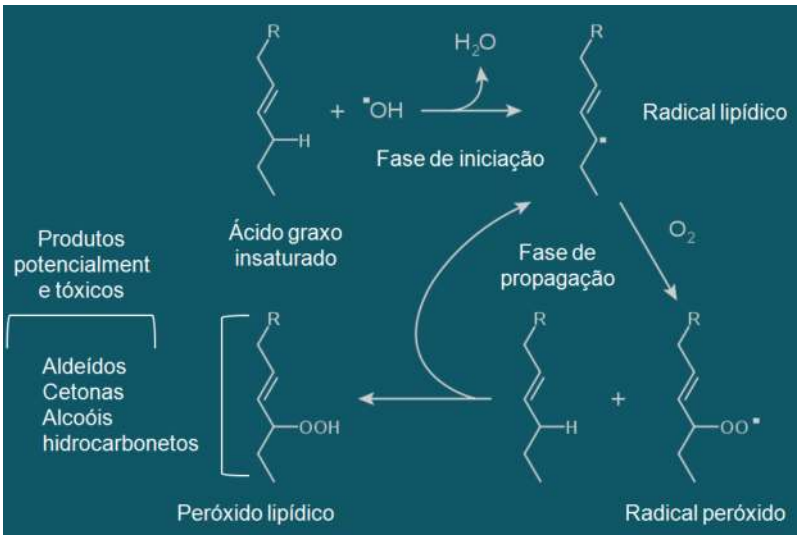

Figura 4. Peroxidação lipídica.

A fim de combater os efeitos deletérios causados pelos raciais livres, o organismo conta com sistemas de defesa antioxidantes. O estresse oxidativo ocorre quando a formação de radicais livres ultrapassa a capacidade do organismo em neutralizá-los com os seus sistemas naturais.

Os antioxidantes podem ser classificados em enzimáticos e não enzimáticos. No primeiro grupo, estão a glutation-peroxidase (que possui selênio na sua estrutura), a catalase, a metionina-redutase e a superóxido-dismutase que pode apresentar-se de três formas dependendo do metal associado a ela (ferro em bactérias, cobre e zinco no citoplasma de eucariontes, manganês na matriz mitocondrial).

Os antioxidantes não-enzimáticos podem ser derivados de nutrientes, como o ácido ascórbico (vitamina C), tocoferol (vitamina E), carotenóides, algumas proteínas, como a ferritina, lactoferrina, albumina e ceruloplasmina que seqüestram íons ferro e cobre que são capazes de catalizar reações oxidativas e agentes antioxidantes originados de plantas, como os flavonóides (Percival, 1998). Na Tabela 1 estão apresentados os principais ROS e os agentes antioxidantes que as neutralizam.

A vitamina E é o maior antioxidante que atua na proteção contra a peroxidação lipídica (Kay et al., 1986). Durante a sua ação nas membranas, o alfa-tocoferol doa um íon hidrogênio para o radical peróxido que se estabiliza e a fase de propagação do estresse oxidativo é interrompida. A vitamina E é convertida em forma de radical, porém, não reativo (Halliwell & Gutteridge, 1989). A seguir, um antioxidante secundário reduz o radical tocoferil formado que por sua vez volta a ter atividade antioxidante nas membranas celulares. Este é um dos papéis da vitamina C, e por disso diz-se que ela é capaz de "regenerar" a vitamina E. A vitamina C por sua vez pode ser regenerada por um sinergista como o ácido lipóico (Figura 5).

Tabela1. Espécies reativas de oxigênio (ROS) e seus antioxidantes.

Fonte: Adaptado de Kuss (2005).

ROS	Antioxidantes	
	Endógenos	**Exógenos**
Superóxido ($O_2.^-$)	superóxido dismutase (SOD): a) citoplasmática zinco-cobre b) mitocondrial: manganês	vitaminas, zinco, cobre, manganês
Peróxido de hidrogênio ($H2O_2$)	catalase Fe_2^+ glutation peroxidase	
Peróxido lipídico (COOH-)	glutation peroxidase, selênio, cisteína	vitamina E, selênio
Radical hidroxila (HO•)		vitamina C, ácido dimercapto, manitol, dimetil sulfóxido
Oxigênio singlet ($^1O_2$)		betacaroteno

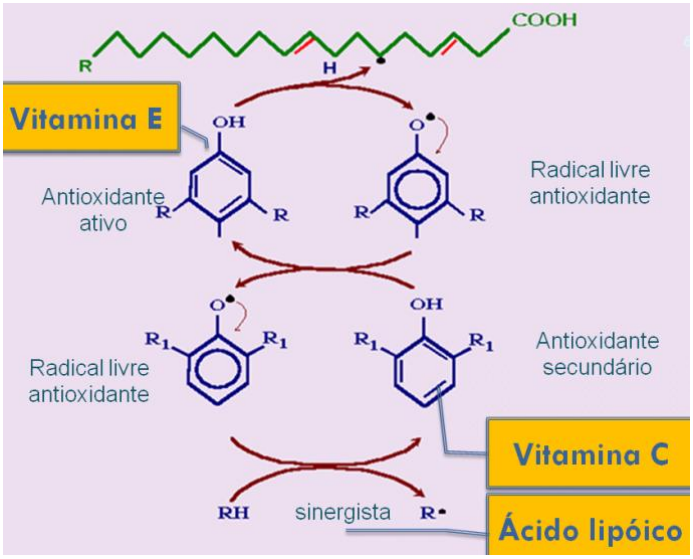

Figura 5. Mecanismo de ação antioxidante na peroxidação lipídica.

Fonte: Adaptado de Valenzuela (2007).

Ácidos graxos n-3

As citocinas pró-inflamatórias, principalmente a IL-1, IL-6 e TNF-α, podem causar danos teciduais por mudanças hemodinâmicas, citotoxicidade direta e por aumentar a liberação de radicais livres e outras moléculas oxidativas. Nutrientes como os ácidos graxos poliinsaturados da série n-3, que evitam a liberação excessiva das citocinas pró-inflamatórias, previnem as patologias associadas com desafios infecciosos e inflamatórios (Korver & Klasing, 1997; Kahl et al., 1996).

Imunidade nutricional

Os patógenos necessitam de uma fonte de nutrientes do hospedeiro para a sua replicação. O hospedeiro pode reter esses nutrientes e deprimir a taxa de replicação do patógeno. O ferro é o primeiro nutriente limitante para o crescimento de muitos patógenos nos fluidos extracelulares (Ward, 1996) Durante a fase aguda da resposta imune, uma grande variedade de proteínas ligadoras de ferro e heme (lactoferrina, haptoglobina e hemopexina) são produzidas pelo fígado e por macrófagos na tentativa de remover o ferro dos fluidos.

Este fato gera muitos dilemas na produção de suínos. Os leitões nascem com uma quantidade de ferro muito baixa e normalmente faz-se a suplementação. Entretanto, pesquisas e também a experiência prática mostram que a administração oral de ferro promove o crescimento de *E. coli* patogênica entérica (Klasing, 1980). Por isso, a administração normalmente é injetável, porém em excesso, ocorre aumento da proliferação bacteriana sistêmica e entérica (Kadis, 1985).

Considerações finais

Atualmente, há uma grande demanda para pesquisas científicas que buscam clarear as lacunas de conhecimento em relação aos alimentos funcionais. Já passou o tempo em que preocupava-se apenas com o valor nutricional daquilo que se consumia. Hoje as atenções estão voltadas para aqueles alimentos ou ingredientes que têm um impacto positivo na saúde do indivíduo, no desempenho ou no bem-estar emocional, em adição a seu valor nutritivo. Muito ainda deve ser estudado a fim de definir os mecanismos pelos quais os nutrientes podem afetar o sistema imunológico para que nós possamos, através de um manejo alimentar natural, ter animais mais capazes de responder positivamente aos desafios que lhes são impostos.

Referências bibliográficas

ANGEL, A. Preface. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 79, p. 1131-1140, 2004.

BASSAGANYA-RIERA, J.; HONTECILLAS, R. CLA and n-3 PUFA differentially modulate clinical activity and colonic PPAR-responsive gene expression in a pig model of experimental IBD. **Clinical Nutrition**, v. 25, p. 454-65, 2006.

BASSAGANYA-RIERA, J.; HONTECILLAS, R.; BEITZ, D. C. Colonic anti-inflammatory mechanisms of conjugated linoleic acid. **Clinical Nutrition**, v. 21, p. 451-459, 2002.

BELURY, M. A. Dietary conjugated linoleic acid in health: Physiological effects and mechanisms of action. **Annual Review of Nutrition**, v. 22, p. 505-553, 2002.

BENDICH, A. Physiological role of antioxidants in the immune system. **J. Dairy Sci.**, v. 75, p. 2789-2794, 1993.

BERGEN, W. G., AND G. WU. Intestinal nitrogen recycling and utilization in health and disease. **Journal of Nutrition**, v. 139, n. 5, p. 821-825, 2009.

BETZ, M.; FOX, B. S. Prostaglandin E2 inhibits production of Th1 lymphokines but not of Th2 lymphokines. **The Journal of Immunology**, v. 146, p. 108-113, 1991.

BLIKSLAGER, A. T.; MOESER, A. J.; GOOKIN, J. L.; JONES, S. L.; ODLE, J. Restoration of barrier function in injured intestinalmucosa. **Physiological Reviews**, v. 87, p. 545-564, 2007.

CHEESEMAN, K.H., SLATER, T.F. An introduction to free radical biochemistry. In: Simposiun Free radicals in medicine. London. **Annals…** London (UK): Churchill Livingstone, 1993. p. 481-493.

COFFMAN, R. L.; OHARA, J.; BONO, M. W.; CARTY, J.; ZLOTNIK, A.; PAUL, W. E. B cell stimulatory factor-l enhances the IgE response of lipopolysaccharide-activated B cells. **The Journal of Immunology**, v. 136, p. 4538-4541, 1986.

COOK, M. E.; MILLER, C. C.; PARK, Y.; PARIZA, M. W. Immune modulating by altered nutrient metabolism: Nutritional control of immune-induced growth depression. **Poultry Science**, v. 72, p. 1301-1305, 1993.

COOK, M. E. Nutrition and the immune response of the domestic fowl. **Crit Rev poultry Biol.** v. 3, p. 167-90, 1991.

DASU, M. R.; PARK, S.; DEVARAJ, S.; JIALAL, I. Pioglitazone inhibits Toll-like Receptor expression and activity in human monocytes and db/db mice. **Endocrinology, Chevy Chase**, v. 150, p. 3457-3464, 2009.

FAO Fats and oils in human nutrition. 1994, paper n. 57.

HALL, G. A.; BYRNE, R. F. Effects of age and diet on small intestinal structure and function in gnotobiotic pigs. **Research in Veterinary Science**, v. 47, p. 387-392, 1989.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. **Free radicals in Biology and Medicine**. Oxford: Clarendon Press, 1989, 543 p.

HASLER, F.; BLUESTEIN, H. G.; ZVAIFLER, N. J.; EPSTEIN, L. B. Analysis of the defects responsible for the impaired regulation of EVB-induced B cell proliferation by rheumatoid arthritis lymphocytes. Role of monocytes and the increased sensitivity of rheumatoid arthritis lymphocytes to prostaglandin E. **The Journal of Immunology**, v. 131, p. 768-772, 1983.

HAYASHI, A. A. **Efeito da suplementação com ácido linoléico conjugado (CLA) na composição do leite, no perfil de ácidos graxos e na atividade das enzimas lipogênicas em ratas lactantes**. 2003. 83f. Dissertação (Mestrado em Agronomia: Ciência Animal e Pastagens) – Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2003.

HE, X.; ZHANG , H.; YANG, X.; ZHANG, S.; DAI, Q.; XIAO, W.; REN, G. Modulation of immune function by conjugated linoleic acid in chickens. **Food and Agricultural Immunology**, v. 18, p. 169-178, 2007.

KAHL, S.; ELSASSER, T. H.; BLUM, J. W. Nutritional regulation of plasma tumor necrosis factor-alpha and plasma urinary nitrite/nitrate responses to endotoxina in cattle. **Proc Soc Exp Biol Med**, v. 215, p. 215-370, 1996.

KADIS, S.;UDEZE, F. A.; FORSYTH, D. M. *E. coli* growth in serum of iron administration to susceptibility of newborn pigs to enterotoxic colibacillosis. **Am. J. Vet Res**, v. 45, p. 255-259, 1984.

KAWANO, Y.; NOMA, T. Role of interleukin-2 and interferon-gamma in inducing production of IgG subclasses in lymphocytes of human newborns. **Immunology**, v. 88, p. 40-48, 1996.

KAY, M.M.B.; BOSMAN, G.J.C.G.M.; SHAPIRO, S.S.; BENDICH, A.; BASSEL, P.S. Oxidation as a possible mechanism of cellular aging: Vitamin E deficiency causes premature aging and IgG binding to erythrocytes. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 83, p. 2463-2467, 1986.

KINSELLA, J. E.; LOKESH, B.; STONE, R. A. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and amelioration of cardiovascular diseases: possible mechanisms. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 52, p. 10-28, 1990.

KLASSING, K. C.; LESHCHINSKY, T. V. Interactions between nutrition and immunity. **Nutrition and Immunology: principles and practice**, Humana Press, p. 363, 1999.

KLASING, K. C. Influence of acute starvation or acute excess intake on immunocompetence of broiler chicks. **Poultry Sci**., v. 67, p. 626-34, 1988.

KLASING, K. C.; AUSTIC. R. E. Changes in protein degradation in chickens due to an inflammatory challenge. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med**, v. 176, p. 292-296, 1984.

KLASING, K. C.; KNIGHT C. D.; FORSYTH D. M. Effects of iron on the anti-coli capacity of sow's milk in vitro and in ligated intestinal segments. **J. Nutr**, v. 110, p.1914-21, 1980.

KORVER, D. R. AND KLASING, K. C. Dietary fish oil alters specific and inflammatory responses in chicks. **Journal of Nutrition**, v. 127, p. 2039-2046, 1997.

KUSS, F. **Agentes oxidantes e antioxidantes**. Seminário apresentado na Disciplina Bioquímica do Tecido Animal, no programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2005.

LALLÈS, J. P.; BOSI, P.; SMIDT, H.; STOKES, C. R. Weaning - A challenge to gut physiologists. **Livestock Science**, v. 108, p. 82–93, 2007.

LEITE, H. P.; SARNI, R. S. Radicais livres, antioxidantes e nutrição. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 18, n. 2, p. 87-94, 2003.

LI, Y.; WATKINS, B. A. Conjugated linoleic acids alters bone fatty acid composition and reduce ex vivo prostaglandin E2 biosynthesis in rats fed n-6 or n-3 fatty acids. **Lipids**, v. 33, p. 417-425, 1998.

LIU, Y.; HUANG, J.; HOU, Y.; ZHU, H.; ZHAO, S.; DING, B.; YIN, Y.; YI, G.; SHI, J.; FAN, W. Dietary arginine supplementation alleviates intestinal mucosal disruption induced by Escherichia coli lipopolysaccharide in weaned pigs. **British Journal of Nutrition**, v. 100, p. 552–560, 2008.

MORAES, M. L. **Efeito do ácido linoléico conjugado no desempenho e na resposta imune de leitões recém-desmamados**. 2011. 170f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) - Faculdade de Agronomia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

MORAES, M. L.; LEDUR, V. S.; RIBEIRO, A. M. L.; KESSLER, A. M.; KRÁS, R. V.; GAVA, D. Influência da seleção genética e da restrição alimentar na imunocompetência de frangos de corte. In: 47a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Zootecnia. **Anais...** Salvador: SBZ, 2010.

NABUURS, M. J. A. **Etiologic and pathogenic studies on postweaning diarrhoea**. 1991. Tese de doutorado - Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, 1991.

O'SHEA, M.; BASSAGANYA-RIERA, J.; MOHEDE, I. C. M. Immunomodulatory properties of conjugated linoleic acid. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 79, n. 6, p. 1199-1206, 2004.

PARIZA, M. W.; PARK, Y.; COOK, M. E. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. **Progress in Lipid Research**, v. 40, p. 283-298, 2001.

PARK, Y. Conjugated linoleic acid (CLA): Good or bad trans fat? **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 22, p. S4-S12, 2009.

PÈNE, J.; ROUSSET, F.; BRIÈRE, F.; CHRÉTIEN, I.; WIDEMAN, J.; BONNEFOY, J. Y.; DE VRIES, J. E. Interleukin 5 enhances Interleukin 4 induced IgE production by normal human B cells: The role of soluble CD23 antigen. **European Journal of Immunology**, v. 18, p. 929-935, 1988.

PERCIVAL, M. Antioxidants. **Clinical Nutrition Insight**, v. 17. p. 1-4, 1998.

PRAHARAJ, N. K.; DUNNINGTON E. A.; GROSS, W. B.; SIEGEL, P. B. Dietary effects on immune response of fast-growing chicks to inoculation of sheep erythrocytes and E. coli. **Poultry Sci**, v. 76, p. 444-7, 1997.

REYNOLDS, C. M.; DRAPER, E.; KEOGH, B.; RAHMAN, A.; MOLONEY, A. P.; MILLS, K. H.; LOSCHER, C. E.; ROCHE, H. M. A conjugated linoleic acid-enriched beef diet attenuates lipopolysaccharide-induced inflammation in mice in part through PPARgamma-mediated suppression of toll-like receptor 4. **Journal of Nutrition**, v. 139, p. 2351-2357, 2009.

RUBIN, L. L.; RIBEIRO, A. M. L.; CANAL, C. W,; SILVA, I. C.; TREVIZAN, L.; VOGT, L. K.; PEREIRA, R. A.; LACERDA, L. Influence of sulfur amino acid levels in diets of broiler chickens submitted to immune stress. **Revista Brasileira de Ciência Avícola / Brazilian Journal of Poultry Science**, v. 9, p. 53-60, 2007.

SILVA, T. C. P.; MOTA, S. B.; ALMEIDA, M. M. C.; FERREIRA, C. S.; URURAHY, M. A. G.; BEZERRA, J. F.; PEREIRA, N. M. L.; RAMOS, A. M. O.; ALMEIDA, M. G.; REZENDE, A. A. Efeito do tamoxifeno no perfil das proteínas plasmáticas em condição de diabetes mellitus tipo 1. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 20, n. 1, p. 86-93, 2005.

TIZARD, I. R. **Imunologia Veterinária**: Uma Introdução. 8. ed. Rio de Janeiro: Elselvier; 2009.

VALENZUELA, A. Oxidação e Antioxidantes. In: Mini-Simpósio de Nutrição e tecnologia de Alimentos. **Anais...** Chile, 2007, p. 268 – 272.

VON BORREL, E.; MORRIS, J. R.; HURNIK, J. F.; MALLARD, B. A.; BUHR, M. M. The performace of gilts in a new group housing system: endocrinological and immunological functions. **J. Anim, Sci**., v. 70, p. 2714-21, 1992.

WARD, C. G.; BULLEN, J. J.; ROGERS, H. J. Iron and infection-new developments and their implications. **J. Trauma-Injury Infect. Crit. Care**, v. 41, p. 356-64, 1996.

YANG, M.; COOK, M. E. Dietary conjugated linoleic acid decreased cachexia, macrophage tumor necrosis factor-alpha production, and modifies splenocyte cytokines production. **Experimental Biology and Medicine**, v. 228, p. 51-58, 2003.

YAQOOB, P.; CALDER, P. C. Os sistemas imune e inflamatório. In: GIBNEY, M. J.; MACDONALD, I. A.;ROCHE, H. M. (Eds.). **Nutrição e Metabolismo**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 257-276.