

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**A RESPOSTA IMUNE DE FRANGOS E SUA RELAÇÃO COM A NUTRIÇÃO E
A SELEÇÃO GENÉTICA**

Mariane Possamai Della

**Porto Alegre
2011/2**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**A RESPOSTA IMUNE DE FRANGOS E SUA RELAÇÃO COM A NUTRIÇÃO E
A SELEÇÃO GENÉTICA**

Autora: Mariane Possamai Della

Orientadora: Andréa Machado Leal Ribeiro

Co-orientadora: Mariana Lemos de Moraes

**Porto Alegre
2011/2**

RESUMO

A saúde das aves é um fator com profundas implicações para a indústria avícola, devido aos desafios sanitários associados com as práticas de produção intensiva. Por este motivo, torna-se necessário o estudo do sistema imune destes animais, que tem por finalidade manter a homeostase do organismo, combatendo as agressões em geral. Diversos fatores podem interferir neste sistema. A nutrição, através de inúmeros mecanismos, pode modulá-lo. Como exemplo, a restrição alimentar pode melhorar a resposta imune, com maior produção de imunoglobulinas, como observado em diversos experimentos. Outro fator importante nesta modulação é a seleção genética. Essa prática é utilizada para obtenção de melhorias nos índices de desempenho. Porém, apresenta correlação negativa com a resposta imune, causando prejuízos. Diante deste contexto, este trabalho propõe uma revisão bibliográfica sobre o sistema imune, com ênfase nos fatores que podem afetar este sistema, como a restrição alimentar e a seleção genética.

Palavras-chave: sistema imune, restrição alimentar, seleção genética

ABSTRACT

The health of the birds is a factor with profound implications for the poultry industry, due to health challenges associated with intensive production practices. For this reason, it becomes necessary to study the immune system of these animals, which aims to maintain homeostasis, fighting aggression in general. Several factors may interfere with this system. Nutrition through numerous mechanisms, can modulate it. For example, food restriction can enhance the immune response, with increased production of immunoglobulins, as observed in several experiments. Another important factor for this modulation is genetic selection. This practice is used to obtain improvements in performance indicators. However, it has a negative correlation with the immune response, causing damage. Given this context, this paper proposes a literature review on the immune system, with emphasis on factors that may affect this system, such as food restriction and genetic selection.

Keywords: immune system, food restriction, genetic selection

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Células e Moléculas Solúveis do sistema Imunológico.....	12
Tabela 2 Características básicas das classes de imunoglobulinas.....	13
Tabela 3 Principais agentes de defesa antioxidante.....	24

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	9
2.1	Sistema Imune.....	9
2.2	Nutrição e o Sistema Imune.....	14
2.2.1	Modulação do sistema imune a partir da nutrição.....	15
2.2.1.1	Regulação direta do sistema imune a partir dos nutrientes	15
2.2.1.2	Regulação indireta do sistema imune, mediada pelo sistema endócrino.....	17
2.2.1.3	Regulação do sistema imune pela disponibilidade de substratos.....	20
2.2.1.4	Modulação do efeito negativo causado pela resposta imune.....	22
2.2.1.5	Imunologia nutricional.....	25
2.2	Seleção Genética e o Sistema Imune.....	25
3	CONCLUSÃO.....	28
	REFERÊNCIAS.....	29

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a avicultura brasileira vem apresentando posição de destaque no mercado mundial. O Brasil é o maior exportador mundial de carne de frango e sua produção em 2010 foi superior a 12 milhões de toneladas, com a estimativa de um aumento de 5% a 6% nessa produção para o ano de 2011. O grande crescimento observado na produção de aves de corte foi possível devido a melhorias no manejo, nutrição, ambiente, instalações, sanidade e, principalmente, devido aos progressos obtidos pelo melhoramento genético (LEDUR, 2003).

O grande aumento da produção causou a intensificação e tecnificação dos sistemas de produção. Com isto, ocorreu uma maior concentração de animais por unidade de espaço, o que acarretou, por conta disto, o prejuízo da qualidade do ar e da cama e a elevação da temperatura dos aviários. Juntamente com as restrições na utilização de antibióticos promotores do crescimento, esses fatores favorecem a rápida disseminação de patógenos, quando introduzidos no lote, gerando consequências indesejadas.

O melhoramento genético evoluiu de tal forma que hoje as linhagens comercializadas e criadas têm uma incrível capacidade de rápido crescimento e de desempenho máximo em um período de tempo extremamente curto. Algumas linhagens rústicas ainda estão disponíveis para nichos de mercado específicos, mas são as linhagens de alto desempenho que têm grande importância comercial. Porém, a imunocompetência não foi considerada no melhoramento e muitos autores afirmam que a seleção genética para melhor desempenho e crescimento prejudicou a resposta imune das aves frente a inúmeros patógenos. Qureshi & Harvenstein (1994), comparando duas linhagens comerciais de frangos, uma de 1957 e outra de 1991, relataram que os frangos comerciais mais modernos apresentaram imunidade humoral diminuída, com menor produção de anticorpos quando desafiados com hemácias de ovinos, menor resistência ao estresse e maior mortalidade.

Outro fator que possibilitou o grande crescimento na avicultura foi o progresso obtido nas novas práticas de nutrição. Inúmeras são as formas de modulação do sistema imune através da nutrição. A restrição alimentar em frangos de corte é uma destas práticas, que é comumente usada para diminuir a incidência de doenças metabólicas como a ascite, para controlar o peso corporal e a deposição de gordura intra-abdominal, estresse por calor e para reduzir problemas reprodutivos (Fassbinder-Orth & Karasov, 2006). Muitos estudos avaliam a influência dessa prática na competência imunológica das aves, onde a restrição alimentar é citada como uma estratégia aplicável quando a intenção é melhorar a resistência frente a

doenças infecciosas. Porém, esses resultados ainda são contraditórios segundo diversos autores.

Diante desse contexto, faz-se necessário uma revisão metodológica, bem como uma análise mais aprofundada da bibliografia disponível sobre o assunto, avaliando os resultados obtidos por diversos autores, sobre os efeitos causados pelas práticas de seleção genética e de restrição alimentar no sistema imune de frangos de corte.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Sistema Imune

O sistema imune é responsável pela defesa do organismo contra microrganismos infecciosos ou até mesmo substâncias estranhas não-infecciosas e pelas reações celulares e moleculares que ocorrem após a entrada destes (ABBAS, 2000). A sobrevivência dos animais depende de sua capacidade de defesa contra diversas agressões microbianas e os tecidos de animais saudáveis são altamente resistentes a estas agressões. Isto se deve a múltiplos mecanismos de defesa interligados, que juntos podem controlar ou eliminar quase todas as substâncias invasoras. Quando ocorre uma falha nesses mecanismos, podendo ser devido a uma destruição do sistema imune ou por um agente infeccioso que é capaz de superá-los, resultará em doença e talvez em morte (TIZARD, 2009).

A primeira barreira responsável pela defesa do organismo é a física, que compreende a pele intacta e os mecanismos de autolimpeza do trato respiratório (tosse e espirros) e do trato gastrointestinal (vômito e diarreia). Esta compõe a primeira barreira do sistema imune inato (sistema imune natural), que é o conjunto de formas de imunidade que nasce com o indivíduo e fornece uma rápida proteção inicial (ABBAS, 2000). Quando um antígeno supera a barreira física, encontrará uma série de mecanismos celulares e bioquímicos que também compõem o sistema imune inato e que irão estabelecer as reações de inflamação. A resposta inflamatória é responsável pela centralização dos mecanismos de defesa inata nos locais de infecção para remover o estímulo indutor da resposta e iniciar a recuperação tecidual local. Assim, um microrganismo patogênico poderá ser neutralizado por células fagocíticas tais como, heterófilos (células correspondentes aos neutrófilos dos mamíferos) e macrófagos, através da remoção e destruição (LARSSON & CARLANDER, 2002). Enzimas do sistema complemento, lisozimas, defensinas, células dendríticas e células natural killer também serão responsáveis por este processo (Tabela 1). Este sistema não apresenta memória à infecção, assim cada infecção será tratada da mesma forma, porém este sistema sempre responderá imediatamente ao invasor (TIZARD, 2009).

Os principais mecanismos na imunidade inata são: fagocitose, liberação de mediadores inflamatórios, ativação de proteínas do sistema complemento, bem como síntese de proteínas de fase aguda, citocinas e quimiocinas. Moléculas tais como lipopolissacarídeos, resíduos de manose e ácidos teicoicos, comumente encontradas na superfície de microorganismos,

constituem Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) e ativam a resposta imune inata, por interação com diferentes receptores conhecidos como Receptores de Reconhecimento de Padrões (RRP), dentre os quais temos a família dos receptores *Toll-like* – TLRs, localizados principalmente em macrófagos, neutrófilos e células dendríticas e que se destacam por seu papel central na ligação a patógenos e iniciação da resposta inflamatória. (CRUVINEL et al., 2010).

Se o sistema imune inato não for capaz de superar a infecção, se desenvolverá a resposta do sistema imune adquirido, um sistema com maior especificidade e capaz de desenvolver memória, ou seja, após reconhecer e destruir um antígeno, este sistema responderá com maior intensidade e rapidez a infecções subsequentes pelo mesmo antígeno. Existem dois tipos de resposta imunológica adquirida. A primeira é a resposta humoral, responsável pela destruição de substâncias estranhas de origem extracelular e de suas toxinas, como bactérias, fungos e helmintos. A resposta humoral é mediada por moléculas presentes no sangue e nas secreções, chamadas anticorpos e produzidas pelos linfócitos B. O segundo tipo de resposta é a celular, que é responsável pela destruição de microrganismos intracelulares, como vírus e algumas bactérias que fogem da ação dos anticorpos, esta resposta é mediada pelos linfócitos T.

Os linfócitos são células brancas mononucleares com a função de reconhecer e responder a antígenos estranhos. Eles derivam de uma célula-tronco em comum, presente na medula óssea. As células precursoras de linfócitos T migram para o timo, onde completam seu processo de diferenciação. Os linfócitos B completam seu desenvolvimento na Bolsa de Fabricius (em mamíferos, ocorre na medula óssea). A partir do timo e Bolsa de Fabricius, que são os órgãos linfóides centrais (ou primários), os linfócitos T e B migram para os órgãos linfóides periféricos (ou secundários) - como o baço, as tonsilas cecais e os folículos linfóides associados às mucosas do trato respiratório superior (glândulas de Harder) e inferior, além do trato digestivo (MONTASSIER, 2000).

O processo de maturação dos linfócitos T envolve a expressão de um receptor de células T (TCR) funcional e dos co-receptores CD4 e/ou CD8. O TCR é expresso na membrana dos linfócitos T em associação com um complexo denominado CD3, composto por cinco diferentes proteínas da família das imunoglobulinas (MESQUITA JUNIOR et al., 2010). O TCR é responsável pelo reconhecimento do complexo peptídeo-molécula de MHC, e o CD3, pela sinalização celular subsequente (MESQUITA JUNIOR et al., 2010). Assim, o primeiro passo da imunidade adquirida é o reconhecimento de antígenos pelas Células Apresentadoras de Antígeno (APC), como as células dendríticas, macrófagos e linfócitos B.

Este processamento envolve a quebra dos antígenos em peptídeos menores que são acoplados aos receptores de apresentação de antígeno especializados, o MHC (moléculas do complexo de histocompatibilidade principal) e transportados até a superfície da célula. Existem duas classes de MHC, o MHC I e MHC II. MORGULIS (2002), relata que em frangos, esses tipos de moléculas são denominados B-F e B-L, respectivamente. Existe, também, outro tipo de MHC no frango, e que não tem correspondente em mamíferos, denominado B-G. Esse tipo é expresso em linfócitos e hemácias, mas sua função ainda não foi esclarecida.

O MHC I, encontrado em todas as células nucleadas, é responsável pelo processamento e apresentação de antígenos para os linfócitos T citotóxicos (Tc) que contêm o co-receptor CD8 (ARSTILA et al., 1994). Células infectadas por vírus ou células tumorais normalmente são reconhecidas pelos linfócitos Tc CD8, que as destroem (PARKIN, 2001). Os linfócitos Tc destroem seus alvos por meio de dois mecanismos. Um deles envolve a secreção de proteínas chamadas perforinas e granzimas, provenientes dos lisossomos secretores e usada principalmente para destruir células infectadas por vírus. O outro mecanismo de morte celular se dá através do receptor de morte CD95, usado para destruir linfócitos T excedentes ou auto-reativos, que se tornam indesejados, uma vez que já tenham desempenhado suas funções (TIZARD, 2009).

As moléculas de MHC II, presente nas APCs, são responsáveis pela apresentação de antígenos exógenos aos linfócitos T auxiliares (Th) que contêm a proteína CD4 em sua superfície e estão localizados em órgãos linfóides secundários. Os linfócitos Th são responsáveis pela regulação da resposta imune e são divididos em Th1 e Th2. Embora morfológicamente indistinguíveis, essas células apresentam distintos padrões de citocinas secretadas e, conseqüentemente, diferentes respostas efetoras: celular ou humoral (MESQUITA JUNIOR et al., 2010). Quando as células Th1 são ativadas, há a secreção de fatores que promoverão a resposta imune celular. Como exemplos, podem-se citar a grande secreção de interleucina-2 (IL-2), que é responsável pela indução da proliferação de linfócitos T; a secreção de interferon gama (IFN-gama) atuando na ativação de macrófagos infectados com patógenos intracelulares e a secreção de fator de necrose tumoral- alfa (TNF-alfa). Já, quando os linfócitos Th2 são ativados, há a secreção de fatores associados com a resposta imune humoral, como IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, estimulando a proliferação de linfócitos B e a secreção de imunoglobulinas (JANKOVIC et al., 2001). Recentemente um novo tipo de Th foi descoberto, o Th17, que representam um novo subtipo de linfócitos T efetores importantes na proteção contra infecção por microorganismos extracelulares (MESQUITA JUNIOR et al., 2010).

Tabela 1 - Células e Moléculas Solúveis do sistema Imunológico

Componente	Imunidade Inata	Imunidade Adquirida
Células	Fagócitos (células dendríticas, macrófagos e neutrófilos)	Linfócitos T, B Células <i>Natural Killer</i>
	Células <i>naturalkiller</i> (NK)	Células dendríticas
	Mastócitos, basófilos e eosinófilos	ou apresentadoras de antígenos (APCs)
Moléculas Solúveis	Complemento	Anticorpos
	Proteínas de fase aguda	Citocinas
	Citocinas	Quimiocinas
	Quimiocinas	

FONTE: CRUVINEL et al., 2010

Na resposta imune humoral, os plasmócitos se desenvolvem a partir dos linfócitos B estimulados por antígenos. Para ativação, é preciso que o BCR do linfócito B (que correspondem ao TCR do linfócito T) ligue-se a um epítipo antigênico, o que desencadeia uma sequência de eventos intracelulares (MESQUITA JUNIOR et al., 2010). Após serem ativados, se proliferam resultando na expansão clonal de células específicas para o antígeno e na diferenciação em plasmócitos, que podem ser de memória ou secretores de anticorpos. Ao completar o desenvolvimento e diferenciação, estes migram e se distribuem pelo organismo, sendo encontrados em maiores quantidades no baço, nos linfonodos e na medula óssea (e Bolsa de Fabricius em aves). Os plasmócitos podem sintetizar e secretar mais de 10.000 moléculas de imunoglobulinas por segundo, que possuem especificidade idêntica às BCRs do linfócito B parental (TIZARD, 2009). A ativação dos linfócitos B pode ou não ser dependente de linfócitos Th no reconhecimento de antígenos, assim, podendo ocorrer antígenos timo-dependentes (T-dependentes) ou timo-independentes (T-independentes), respectivamente. As imunoglobulinas inativam os antígenos por diversos mecanismos que incluem opsonização, fixação do complemento, neutralização, aglutinação e precipitação (ERF, 2004).

Há cinco tipos de imunoglobulinas principais: IgY (correspondente ao IgG de mamíferos), IgM, IgA, IgD e IgE (Tabela 2). O principal tipo de imunoglobulinas isolada da gema e do soro das aves é a IgY. As outras classes de imunoglobulinas estão presentes, mas em quantidades desprezíveis (MORGULIS, 2002). A diferenciação entre a IgY de aves e a IgG de mamíferos se dá pela primeira possuir uma estrutura molecular mais instável e menos flexível que a IgG, além de ter um maior peso molecular e um menor ponto isoelétrico

(SHIMIZU et al., 1993). Aves e mamíferos estão filogeneticamente muito distantes e a IgY é provavelmente o ancestral evolucionário da IgG e IgE dos mamíferos (WARR et al., 1995). A IgY medeia reações anafiláticas, uma função que é atribuída à IgE em mamíferos e similar à IgG, a IgY é o mais importante anticorpo na defesa contra uma infecção sistêmica e é responsável pela proteção da prole.

Tabela 2 - Características básicas das classes de imunoglobulinas

Classes	Propriedades
IgA	Encontrada em mucosas do trato gastrointestinal, respiratório e urogenital. Previne colonização por patógenos. Presente também na saliva, lágrimas e leite.
IgD	Imunoglobulina de membrana. Faz parte do receptor de membrana de linfócitos B virgens (BCR).
IgE	Envolvida em processos alérgicos e parasitários. Sua interação com basófilos e mastócitos causa liberação de histamina.
IgG	Principal imunoglobulina da imunidade adquirida. Tem capacidade de atravessar a barreira placentária.
IgM	Faz parte do receptor de membrana de linfócitos B virgens (BCR). Forma encontrada no soro, secretada precocemente na resposta imune adquirida.

FONTE: MESQUITA JUNIOR et al, 2010

A imunidade também pode ser dividida em ativa e passiva. Na ativa, a imunidade é induzida pela resposta do hospedeiro quando ocorre uma exposição a um antígeno estranho. Um exemplo de imunidade ativa é a vacinação ou quando se contrai alguma doença infecciosa. Já, na passiva, a imunidade ocorre pela transferência de anticorpos ou linfócitos específicos de um antígeno em particular ao hospedeiro, tornando este imune sem nunca ter sido exposto ou apresentado uma resposta ao antígeno. Um exemplo de imunidade passiva é a transferência de anticorpos da matriz para o pinto. Estes anticorpos estão presentes na gema, albumina e outros fluídos do ovo. Se a matriz tem um alto título de anticorpos para uma determinada doença, a ave também poderá ser imune por várias semanas (ZUANAZE, 2003). As duas formas de imunidade (ativa e passiva) fornecem resistência a infecções e são específicas a antígenos microbianos, mas somente as respostas imunológicas ativas geram memória imunológica (ABBAS, 2000).

A imunidade humoral tem importância fundamental na criação de frangos já que grande parte dos vírus patogênicos induzem esse tipo de imunidade. Assim, é fundamental uma eficiente vacinação não apenas dos pintos como das matrizes, para que haja a produção e a transferência de anticorpos, determinando uma imunidade eficiente nas primeiras semanas de vida (MORGULIS, 2002).

Diversos fatores interferem na resposta imune de aves, e seu estudo tem grande importância na produção de frangos de corte, visto que inúmeros prejuízos são decorrentes da deficiente resposta imune frente a diversas substâncias nocivas. Esforços devem ser feitos para melhorar a imunidade das aves, não apenas por meio da seleção genética, mas também utilizando as tecnologias disponíveis para modular a resposta imune, no sentido de diminuir as perdas decorrentes das doenças (QURESHI et al., 1998). Fatores nutricionais e fatores genéticos podem ser úteis na modulação do sistema imune.

2.2 Nutrição e Resposta Imune

A nutrição pode ser usada como uma ferramenta para modular o sistema imune, a fim de produzir um estado ideal de imunidade, pois as reações do sistema imunológico necessitam de energia e de vários nutrientes para a formação de células e outras substâncias envolvidas no sistema de defesa do organismo. Os estudos de nutrição determinam níveis ótimos dos diferentes nutrientes para o maior crescimento e ganho de peso e melhor conversão alimentar (KLASING, 1998). Assim, outros estudos devem ser conduzidos para determinar quais os nutrientes, e em quais níveis de inclusão, capazes de determinar imunocompetência e maior resistência a desafios sanitários nos animais.

O sistema imune pode ser considerado relativamente resistente a deficiências nutricionais. Este sistema possui prioridade no atendimento de suas exigências pelos nutrientes disponíveis. A quantidade aparente de substrato (nutrientes) para manter este sistema, assim como a proliferação de leucócitos e a produção de anticorpos durante uma infecção, são muito pequenas quando comparadas às necessidades para crescimento e produção de ovos (KLASING, 1998). Assim sendo, os níveis da maioria dos nutrientes que maximizam a produção geralmente proporcionam um substrato adequado para o sistema imune funcionar satisfatoriamente. As exigências nutricionais estabelecidas pelo NRC estão baseadas em níveis que maximizam as taxas de crescimento e o desempenho reprodutivo e

previnem os sintomas de deficiência. Porém, esses padrões são exigências mínimas e raramente consideram a imunidade ou uma saúde ótima (RIBEIRO, 2000).

A dieta da mãe também pode causar impactos, de longo prazo, sobre a saúde de sua descendência. Segundo Klasing (1998), a nutrição pode afetar o desenvolvimento do sistema imune, durante o desenvolvimento embrionário e nas primeiras cinco semanas após o nascimento, resultando no funcionamento defeituoso do sistema imune da ave por toda a vida.

2.2.1 Modulação do sistema imune a partir da nutrição

Klasing & Leshchinsky (1999) sugerem que devido à complexidade entre o grande número de nutrientes e as interações imunológicas existentes, os mecanismos de modulação do sistema imune devem ser divididos em cinco categorias.

2.2.1.1 Regulação direta do sistema imune a partir dos nutrientes:

Existem nutrientes com a capacidade de interferir diretamente na resposta imune de animais, regulando diretamente a proliferação e diferenciação de leucócitos e a produção de citocinas. Estes influenciam a resposta imune ao modificar caminhos na comunicação intracelular e extracelular. São exemplos de nutrientes reguladores os ácidos graxos poliinsaturados (PUFAS), vitaminas (A, E, entre outras), alguns minerais como o selênio e zinco ou alguns aminoácidos como a arginina e glutamina.

a) Ácidos graxos poliinsaturados n-3 e n-6

As PUFAS atuam no sistema imune como precursores na síntese de eicosanóides (prostaglandinas - PG e leucotrienos - LT). Os ácidos graxos precursores são clivados, pela ação de fosfolipases, resultando em ácidos graxos (ácido araquidônico e o ácido eicosapentaenóico) que serão substratos para a formação dos eicosanóides. Após, estes podem ser processados pela enzima ciclooxigenase, onde há formação de prostaglandinas, ou pela enzima lipooxigenase, a qual leva a síntese de leucotrienos. O ácido linoléico (n-6) e o ácido linolênico (n-3) competem pelas enzimas utilizadas na produção dos eicosanóides, assim, uma alimentação rica em ácidos graxos n-3 causará uma diminuição na produção dos eicosanóides derivados de n-6 (PGE2 e LTB4) e um aumento nos derivados de n-3 (PGE3 e LTB5). O

contrário é observado quando houver uma alimentação rica em ácidos graxos n-6. O ácido linolênico tem como principais fontes as plantas e animais marinhos, principalmente os fitoplânctos, as algas e os óleos de peixes. Já, o ácido linoléico pode ser encontrado em grande abundância nas sementes de plantas oleaginosas, principalmente nos óleos de soja, milho, girassol e nas castanhas (ANDRADE & CARMO, 2006). A PGE2 tem um grande número de efeitos pró-inflamatórios incluindo a febre, aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, aumento da dor e edema. No entanto, CALDER (2001) relata que a PGE2 também possui efeitos antiinflamatórios, causando a supressão da proliferação de linfócitos e da atividade de células NK, além de atuar inibindo a produção de TNF- α , IL1, IL6, IL2 e IFN- γ . O mesmo autor observa que a PGE2 promove a produção de IgE pelos linfócitos B. O LTB4 atua aumentando a permeabilidade vascular e o fluxo sanguíneo local, além de atuar como um potente agente quimiotático para leucócitos, induzindo a liberação de enzimas lisossomais, maior formação de espécies reativas do oxigênio, inibição da proliferação de linfócitos e promoção da atividade natural das células NK (ANDRADE & CARMO, 2006). O LTB4 aumenta a produção de TNF, IL1, IL6, IL2 e IFN- γ . (CALDER, 2001). Estudos realizados com óleo de peixe indicam que os ácidos graxos n-3 são antiinflamatórios e imunossupressores, pois diminuem a produção de TNF- α e IL1 (KOVER & KLASING, 1997)

b) Vitaminas

As vitaminas podem atuar como imunomoduladoras, melhorando as funções imunológicas e a resistência a infecções. A vitamina E pode afetar tanto a rota das lipooxigenases quanto das ciclooxygenases no metabolismo do ácido araquidônico (BLUMBERG, 1994). COOK (1991) observou que suplementações com 300mg/kg de vitamina E em frangos deprimiu a produção de PGE2 e LTB4 nos tecidos. Com isto, o autor relatou que os menores níveis de PGE2, acarretam a diminuição de IL-2, afetando negativamente a produção de imunoglobulinas.

A vitamina A está relacionada com a manutenção da epiderme e mucosas. Sua deficiência acarreta problema na imunidade inata, pois afeta a produção de muco no trato respiratório, gastrintestinal e urinário. Em relação à imunidade adquirida, a deficiência dessa vitamina prejudica o crescimento e a função dos linfócitos B. Krishnan et al. (1974) demonstraram que pintos deficientes em vitamina A apresentaram perda de linfócitos.

Outra vitamina responsável pela modulação do sistema imune é a vitamina D que possui receptores, para ela e seus metabólitos, em células do sistema imunológico, incluindo monócitos ou macrófagos e em alguns estágios de diferenciação das células linfóides (RUTZ et al., 2002)

O ácido ascórbico (vitamina C) melhora a resposta imunológica e a resistência a doenças em aves, pois pode modular a atividade das células B e a adição deste na dieta antes da imunização resultou em aumento da produção de anticorpos (McCORKLE et al., 1980). As aves têm capacidade de síntese de algumas vitaminas, no entanto, a adição dos complexos vitamínicos nas dietas de frango pode garantir o bom desenvolvimento, e respostas importantes para a sanidade animal como a resposta imunológica.

2.2.1.2 Regulação indireta do sistema imune, mediada pelo sistema endócrino:

Os níveis de hormônios circulantes respondem a fatores dietéticos e, assim, podem modular o sistema imune. Os leucócitos possuem receptores que podem ser regulados por hormônios e a concentração destes pode influenciar no reconhecimento de antígenos, na produção de imunoglobulinas e nas respostas inflamatórias (KLASING & LESHCHINSKY, 1999). Uma série de fatores da dieta pode influenciar o balanço hormonal, como a quantidade de alimento consumido, o padrão de alimentação e a proporção entre energia e proteína na dieta.

a) Subnutrição

Sem uma nutrição adequada, o sistema imunológico é incapaz de manter uma resposta imune eficaz. Deficiências nutricionais, como a subnutrição, ou uma alimentação desequilibrada compromete a resposta imune, com redução do número de células do sistema imune, levando ao aumento da susceptibilidade a doenças infecciosas, câncer, a uma resposta deficiente à vacinação, e outros transtornos imunológicos, por exemplo, as alergias (RAQIB & CRAVIOTO, 2009). O jejum prolongado prejudica a resposta imune tanto celular, quanto humoral (MORAES, 2011). Foi observado que frangos em jejum por um período de 14 dias tiveram a subpopulação dos linfócitos T CD4 diminuída e aumento da susceptibilidade a *Salmonella enteritidis* (KLASING & AUSTIC, 1984).

b) Sobreconsumo

Da mesma forma, o excesso de aporte nutricional, mesmo que de uma dieta balanceada, também pode comprometer a resposta imune humoral, resultando em menores produções de anticorpos (KLASING, 1992). No sobreconsumo também são observadas maiores quantidades de componentes responsáveis pelo processo inflamatório (YOSHIDA, 2003). Além disto, indivíduos que apresentam um grande aporte nutricional, apresentam maiores risco de hipertensão, diabetes, derrames e algumas formas de câncer (TROYER & FERNANDES, 1999).

c) Restrição Alimentar

Por outro lado, estudos comprovam que a restrição alimentar pode melhorar as respostas do sistema imune. A restrição de calorias (sem desnutrição ou deficiência de micronutrientes) retarda vários parâmetros biológicos da idade, incluindo a degeneração do sistema imunológico, retardando tumores e diminuindo seus efeitos (TROYER & FRENANDES, 1999). Animais submetidos ao jejum entre 12 e 24 horas tendem a aumentar a resposta à vacinação (KLASING, 1988). A restrição alimentar pode amenizar os efeitos negativos do estresse térmico sobre o sistema imunológico. Khajavi et al (2003) observaram que aves submetidas ao estresse térmico em regime de restrição alimentar tiveram melhores parâmetros imunológicos em comparação às aves alimentadas à vontade. De encontro com este resultado, foi observado que frangos de corte em regime de restrição alimentar (40% abaixo do consumo voluntário) tiveram aumento significativo na produção de IgG contra albumina se soro bovino inoculado (MORAES et al., 2010).

O aumento da expectativa de vida em animais submetidos à restrição alimentar está sendo constatado há muitos anos. Masoro (2003) relata que em 1915 e 1917, Osborne e Mendel observaram que a diminuição da ingestão de alimentos por ratas atrasou o início da fertilidade e ampliou sua expectativa de vida. Em 1935, McCay constatou que ratos submetidos a uma severa redução na ingestão calórica viveram mais tempo do que os ratos alimentados ad libitum. Massoro (2003) também demonstrou que uma redução calórica de 30% foi suficiente para o prolongamento de vida. Nikolich-Zugich & Messaoudi (2005) hipotetizam que este efeito é causado pelo retardo na senescência do sistema imunológico.

Outras observações a partir de animais em regime de alimentação restrita é a manutenção de células T *naive* (que representam a reserva do corpo para combater algum patógeno novo), a manutenção da capacidade proliferativa de células T e sua função efetora, a redução de incidência de tumores e doenças auto-imunes e a modulação da imunidade contra agentes infecciosos (NIKOLICH-ZUGICH & MESSAOUDI, 2005). Lara-Padilla et al. (2011), observaram em ratas que a restrição alimentar (jejum em dias alterados) aumentou os níveis de citocinas antiinflamatórias (IL-2) e diminuiu os níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-6), retardando o envelhecimento e reduzindo a taxa de ocorrência de inúmeras disfunções fisiológicas. Os mesmos autores também observaram que a restrição alimentar nas ratas diminuiu os níveis de IgA no intestino e de IgG no soro. Estes resultados, contrários a outros experimentos realizados nesta área, pode ser explicado devido ao diferente tipo de protocolo dietético empregado. Lamas et al. (2003), observaram que a restrição alimentar de 50% do consumo em ratos obesos aumentou o número de células T helper e diminuiu os níveis de RNA mensageiro para o receptor de lectina, uma proteína que normalmente esta aumentada em casos de obesidade. Utsuyama (1996) também observou que ratos submetidos a restrição alimentar de 80% do consumo *ad libitum*, obtiveram um aumento na resposta proliferativa de células T a mitógenos e uma maior proliferação de células B.

2.2.1.3 Regulação do sistema imune pela disponibilidade de substratos:

Para que haja proliferação celular e produção de moléculas fundamentais para a resposta imune são necessários substratos de nutrientes (KLASING, 1998). As deficiências crônicas de nutrientes essenciais causam muitos prejuízos no desenvolvimento do sistema imunológico. No entanto, as deficiências moderadas na dieta de animais jovens geralmente não são prejudiciais para o sistema imune, pois este apresenta alta prioridade no abastecimento de substratos quando eles se tornam limitantes nos fluidos corporais. Além disso, os requerimentos de aminoácidos e energia estão diminuídos durante o desafio imunológico, pois o crescimento e a função reprodutiva ficam temporariamente deprimidos (KLASING & LESHCHINSKY, 1999). Um indício da alta prioridade do sistema imune no abastecimento de substratos são os transportadores de glicose que os linfócitos possuem, que são constantemente produzidos e insensíveis à insulina.

a) Deficiência protéica

Os efeitos da deficiência protéica sobre o sistema imune incluem atrofia do timo e órgãos linfóides, menor proliferação linfocitária, diminuição da função de macrófagos, menor produção de citocinas, como o interferon, IL1 e IL2, inadequada produção e menor concentração plasmática de imunoglobulinas, menor secreção de IgA, redução na resposta de hipersensibilidade cutânea tardia e menor produção de complemento (BRUNETTO et al., 2007). Em situações de baixa ingestão alimentar, há um aumento do hormônio glucagon, hormônio de crescimento e corticosteróides circulantes, que conduzem o animal doente a um balanço nitrogenado negativo. Este é decorrente do catabolismo de aminoácidos oriundos da degradação das proteínas de reserva do organismo, ocorrendo um redirecionamento destes aminoácidos, que passam a ser um importante substrato para a gliconeogênese. Este processo resulta em perda de massa corporal magra e, com ela, a redução de resposta imune (CARCIOFI & OLIVEIRA, 2007).

A deficiência de alguns aminoácidos específicos também pode influenciar na imunocompetência. A arginina age no desenvolvimento dos órgãos linfóides, na maturação dos linfócitos T e também possui ação tumoricida por ser precursora do óxido nítrico, que é tóxico aos tumores e células infectadas (YEH et al., 2002). A glutamina é uma importante fonte de energia para macrófagos, linfócitos, neutrófilos e enterócitos, tendo um papel importante na resposta imune.

b) Deficiência mineral

Os minerais também conferem grande importância na regulação do sistema imune. O fornecimento adequado de zinco é essencial para o desenvolvimento, manutenção e função normal do sistema imune e células associadas, como de heterófilos, basófilos, macrófagos e linfócitos T. A deficiência de zinco pode causar atrofia do timo, predisposição a infecções bacterianas, virais e por fungos, diminuição da atividade de células NK, fagócitos, macrófagos e da maturação e função da célula T (BRUNETTO et al., 2007). O selênio associado à vitamina E tem importante papel na qualidade da resposta imune, sendo importante constituinte de enzimas na cadeia de ações do sistema imune. A deficiência deste mineral causa uma redução significativa de linfócitos, prejudicando o sistema imune e aumentando o risco de infecções virais e bacterianas (RUTZ et al., 2002). Por último, temos o

cobre que atua principalmente como cofator ou componente de enzimas e quando em déficit aumenta a susceptibilidade a infecções, menor produção de anticorpos, menor peso de timo, baixa atividade das células NK e menor fagocitose (RIBEIRO, 2000).

c) Deficiência Vitaminica

A deficiência de vitamina A acarreta problema na imunidade inata, pois afeta a produção de muco no trato respiratório, gastrointestinal e urinário; causa diminuição dos queratinócitos e alterações histopatológicas na mucosa intestinal, fatores que servem como barreira física contra a entrada de microorganismos. Já, animais deficientes em vitamina D apresentam redução na ativação de macrófagos, quimiotaxia e produção de citocinas (RUTZ et al., 2002).

A deficiência de vitaminas do complexo B também interfere no sistema imune. A piridoxina (vitamina B6) aumenta o número de linfócitos, o peso dos órgãos linfóides, a produção de IL-2 e conseqüentemente a produção de imunoglobulinas. A cianocobalamina (vitamina B12) atua melhorando a atividade dos fagócitos e estimulando a proliferação de linfócitos T. O ácido pantotênico (vitamina B5) melhora a resposta humoral e a riboflavina (vitamina B2) além da resposta humoral, aumenta o número de linfócitos circulantes e o peso do timo (MORAES, 2011).

2.2.1.4 Modulação do efeito negativo causado pela resposta imune:

A ativação de células do sistema imune tem como conseqüência a produção de intermediários reativos do oxigênio, óxido nítrico, lisozimas e radicais livres. As moléculas geradas são nocivas às células corporais, gerando um estresse oxidativo. Esta ativação leva a um aumento da demanda de substâncias antioxidantes, provenientes da dieta, para o reparo destes tecidos (RAQIB & CRAVIOTO, 2009).

Radical livre é definido como qualquer átomo, molécula ou fragmento de molécula contendo um ou mais elétrons desemparelhados nas suas camadas de valência (BIANCHI & ANTUNES, 1999). Essa configuração faz do radical livre uma molécula altamente instável, de curta meia-vida e quimicamente muito reativa, buscando estabilizar-se a partir da captação de 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, desencadeando reações de lesão celular em cadeia. Esse conjunto de eventos é conhecido como estresse oxidativo (VALENZUELA, 2007). Os radicais livres podem ser formados em processos fisiológicos naturais como respiração e na digestão dos alimentos e também pela exposição a fatores externos, como o efeito das radiações ultravioletas ou do cigarro e álcool em humanos. Muitas vezes, são de extrema utilidade, como nas situações em que há necessidade de ativação do sistema imunológico, onde grandes quantidades de radicais livres são produzidas pelos eosinófilos, macrófagos e principalmente neutrófilos a fim de destruir o microorganismo invasor (BIANCHI & ANTUNES, 1999). Os danos oxidativos induzidos nas células e tecidos têm sido relacionados com a etiologia de várias doenças, incluindo doenças degenerativas tais como as cardiopatias, aterosclerose e problemas pulmonares (STAHL & SIES, 1997). Os danos no DNA causados pelos radicais livres também desempenham um papel importante nos processos de mutagênese e carcinogênese (POULSEN et al., 1998).

Radical livre não é a designação ideal para o conjunto dos agentes reativos patogênicos, pois alguns deles não apresentam elétrons desemparelhados em sua última camada, embora participem das reações de oxirredução. Assim, os termos espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS) são considerados mais apropriados por descreverem melhor esses agentes químicos. As ROS são encontradas em todos os sistemas biológicos e têm origem no metabolismo do oxigênio molecular. Em condições fisiológicas, o oxigênio sofre redução com aceitação de quatro elétrons, resultando na formação de água. Durante esse processo, são formados intermediários reativos, tais como, os radicais superóxido, peróxido de hidrogênio e hidroxila. As ROS podem atacar a estrutura dos ácidos graxos insaturados dos lipídeos, iniciando a peroxidação lipídica e a formação de radicais peróxido em cadeia, 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). As RNS, em sua maioria, são formadas a partir da síntese do óxido nítrico através da conversão da L-arginina em L-citrulina pela síntese do óxido nítrico (MAK, 2008).

A produção contínua de radicais livres durante os processos metabólicos levou ao desenvolvimento de muitos mecanismos de defesa antioxidante para limitar os níveis intracelulares e impedir a indução de danos. Os antioxidantes são agentes responsáveis pela inibição e redução das lesões causadas pelos radicais livres nas células. Uma ampla definição de antioxidante é “qualquer substância que, presente em baixas concentrações quando comparada a do substrato oxidável, atrasa ou inibe a oxidação deste substrato de maneira

eficaz” (SIES & STAHL, 1997). Estes podem ser divididos em enzimáticos ou não enzimáticos, de acordo com a tabela a seguir:

Tabela 3 - Principais agentes de defesa antioxidante

Antioxidantes enzimáticos	Antioxidantes Não-enzimáticos
a-tocoferol (vitamina E)	Superóxido dismutase
b-caroteno	
Ácido ascórbico (vitamina C)	Catalase
Flavonóides	
Proteínas do plasma	NADPH-quinona oxidoreductase
Selênio	
L-cisteína	Glutationa peroxidase
Glutationa	
Clorofilina	
Curcumina	Enzimas de reparo

FONTE: BIANCHI e ANTUNES, 1999

A vitamina E atua como antioxidante natural em nível de membrana (local onde está localizada) devido a sua natureza lipossolúvel e a constituição lipoprotéica das membranas celulares. Esta vitamina atua efetivamente contra a peroxidação lipídica. Durante sua ação nas membranas celulares, 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. A seguir, um antioxidante secundário reduz o radical tocoferil formado que por sua vez volta a ter atividade antioxidante nas membranas celulares. A vitamina C é a responsável pela “regeneração” da vitamina E. E a vitamina C por sua vez pode ser regenerada por um sinergismo como o ácido lipóico (MORAES, 2011).

A vitamina A é um fator importante no crescimento e na diferenciação celular. Além disso, tem apresentado ação preventiva no desenvolvimento de tumores da bexiga, mama, estômago e pele, em estudos realizados com animais. Estudos epidemiológicos também mostraram que o consumo regular de alimentos ricos em vitaminas A e C pode diminuir a incidência de câncer retal e de cólon. O b-caroteno, o mais importante precursor da vitamina A, está amplamente distribuído nos alimentos e possui ação antioxidante (BIANCHI e ANTUNES, 1999). Alguns minerais, como selênio e zinco, atuam como componentes de enzimas antioxidantes na antagonização do processo de estresse oxidativo.

2.2.1.5 Imunologia nutricional

O sistema imune também é capaz de limitar e coordenar um decréscimo da concentração de alguns nutrientes no sangue ou em outros fluidos corporais em situações específicas (RAQIB & CRAVIOTO, 2009). O ferro é o primeiro nutriente limitante para o crescimento de muitos agentes patogênicos no soro, bem como no intestino de recém-nascidos. O sistema imunitário orchestra a remoção do ferro dos fluidos corporais, limitando a quantidade deste para a multiplicação dos agentes patogênicos. O organismo secreta três proteínas, a transferrina, conalbumina e lactoferrina, que possuem elevada capacidade de se ligar ao ferro, tornando este indisponível para as bactérias (BRUNETTO et al., 2007). Uma suplementação excessiva deste mineral, principalmente por via parenteral, pode ter efeito desastroso em animais doentes, especialmente se desnutridos e com baixa quantidade de proteínas sequestradoras. Nesta condição ocorre aumento de infecções e morte (BAINES & SHENKIN, 2002). Nas aves, existem poucas evidências que o ferro seja o primeiro nutriente limitante nos fluidos extracelulares. Estudos recentes demonstram que a Biotina ocuparia este lugar no plasma de frangos. Porém, as aves produzem avidina, que possui alta afinidade pela biotina, tornando-a indisponível (JUNQUEIRA, 2001).

2.3 Seleção Genética e Resposta Imune

A produção de aves, tanto de corte como postura, teve um crescimento enorme no século passado. Isso foi possível devido a melhorias no manejo, nutrição, ambiente, instalações, sanidade e, principalmente, devido aos progressos obtidos pelo melhoramento genético. O melhoramento tradicional, que está baseado na teoria da genética quantitativa, tem assegurado ganho genético contínuo de todas as características de produção em aves (LEDUR et al., 2003).

A saúde das aves é um fator com profundas implicações para a indústria avícola, devido aos desafios sanitários associados com as práticas de produção intensiva. A seleção genética a que as aves foram submetidas, a frequência com que são expostas a patógenos, a virulência destes patógenos e a eficácia das vacinações são pontos fundamentais na incidência de infecções nos lotes (CARDOSO & TESSARI, 2010). Como exemplo do fator seleção genética na incidência de doenças, temos o caso das doenças metabólicas, como a Síndrome Ascítica e a Síndrome da Morte Súbita. Os programas de melhoramento genético de frangos

de corte que buscam máxima velocidade de ganho de peso, alta eficiência alimentar, alta viabilidade, maior rendimento de carcaça e menor deposição de gordura podem desencadear algumas síndromes fisiológicas e doenças metabólicas, como as citadas anteriormente (ROSÁRIO et al., 2004).

A manutenção de uma boa resposta imunológica em aves é essencial para assegurar uma vida saudável e produtiva. Assim, existem inúmeros estudos envolvendo a seleção de um aspecto da resposta imune para determinar como que esta seleção afeta outros parâmetros. Lamont et al. (2003) demonstraram que é possível alterar o perfil de resposta imune de frangos de corte, especialmente pelo aumento nos títulos de anticorpos, porém esta resposta apresentou correlação negativa com várias características produtivas, especialmente o peso corporal (FULTON, 2004). Outro estudo, realizado por Cheng et al. (2001), revelaram que a seleção genética para produtividade e longevidade alterou o sistema imunológico das aves, com diminuição nos percentuais de células T CD8 e diminuição nos níveis plasmáticos de IgG. Bayyari et al. (1997) também relataram que a seleção genética para um crescimento mais rápido em perus afetou a imunidade mediada por células. Estes estudos sugerem que cruzamentos seletivos em frangos com base em uma característica podem afetar outros genes ou sistemas (CHENG et al., 2001).

O melhoramento genético evoluiu de tal forma que hoje as linhagens têm uma incrível capacidade de desempenho em um período de tempo extremamente curto. Algumas linhagens rústicas ainda estão disponíveis para nichos de mercado específicos, mas são as linhagens de alto desempenho que têm grande importância comercial. Como a competência imunológica não foi considerada para fins de melhoramento genético, há uma demanda de pesquisas que evidenciem a influência da seleção genética em relação à resposta imune. Comparando duas linhagens de frango de corte, Cobb (melhorada geneticamente para rendimento de carne) e Label Rouge (linhagem rústica), Moraes et al. (2010) observaram que a linhagem Cobb teve uma menor produção de IgG contra BSA, indicando que a seleção genética para alto desempenho influenciou negativamente a modulação da resposta humoral. A linhagem Label Rouge apresentou maior produção de IgG anti-BSA. Esta linhagem tem seu foco na seleção genética direcionado para características organolépticas, e não para desempenho, preservando sua bagagem genética relacionada à imunidade (MORAES, 2010). Havenstein & Qureshi (1994), após inocularem eritrócitos de carneiro em frangos que não sofreram seleção genética desde 1957 e em linhagem melhorada geneticamente, verificaram que os animais da linhagem mais antiga produziram três vezes mais anticorpos, demonstrando o efeito do direcionamento da seleção genética para o alto rendimento de carne em detrimento do sistema imune.

3 CONCLUSÃO

Diversos fatores podem afetar a resposta imune de frangos de corte, causando inúmeros prejuízos ou benefícios a estes animais. Como descrito neste trabalho, muitas práticas nutricionais podem ser consideradas fatores de interferência no sistema imune, através de mecanismos distintos. Estas práticas podem afetar tanto a imunidade humoral, com o aumento ou a diminuição da produção de imunoglobulinas, quanto afetar a imunidade celular, atuando em células do sistema imune, como os linfócitos T.

Igualmente, a seleção genética é outro fator que pode afetar a resposta imune de frangos. Esta seleção, utilizada para alcançar melhor desempenho e crescimento nas linhagens de importância comercial, não considerou a resposta imune das aves, causando, assim, prejuízos a este sistema. Poucos são os estudos sobre a imunocompetência de frangos de corte selecionados geneticamente, necessitando uma maior demanda de pesquisas para evidenciar esta relação.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. **Cellular and molecular immunology**, 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000, 533p.
- ANDRADE, P. M. M.; CARMO, M. G. T. Ácidos graxos n-3: um link entre eicosanóides, inflamação e imunidade. **MN- Metabólica**, 2006. v.8, n. 3, p.135-143.
- ARSTILA, T. P.; VAINIO, O.; LASSILA, O. Central role of CD4+ T cells in avian immune response. **Poultry Science**, Champaign,1994. v. 73, p. 1019-1026.
- BAINES, M. ; SHENKIN, A. Lack of effectiveness of short-term intravenous micronutrient nutrition in restoring plasma antioxidant status after surgery. **Clinical Nutrition**. 2002. v. 2, p. 145-150.
- BENDICH, A. Physiological role of antioxidants in the immune system. **J. Dairy Sci.**, 1993. v. 75, p. 2789-2794.
- BLUMBERG, J. B. Vitamins. **Nutrition and Immunity**. 1994. p. 237-247.
- 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**, 2007. 35, s230-s232.
- CALDER, P.C. N3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *World Rev Nutr Diet* 2001;88:117-24.
- CARCIOFI, A.C.; OLIVEIRA, L.D. Doenças Nutricionais. In: CUBAS, Z.S.; SILVA, J.C.R.; CATÃO-DIAS, J.L. **Tratado de Animais Selvagens – Medicina Veterinária**. São Paulo: Editora Roca, 2007, p.838-864.
- CARDOSO, A.L.S.P.; TESSARI, E.N.C. **Nutrição e imunidade em aves**. 2010. Artigo em Hypertexto. Disponível em: http://www.infobibos.com/Artigos/2010_2/aves/index.htm. Acesso em: 14/11/2011
- CHEESEMAN, K.H., SLATER, T.F. An introduction to free radical biochemistry. In: *Symposium Free radicals in medicine*. London. **Annals...** London (UK): Churchill Livingstone, 1993. p. 481-493
- CHENG, H. W., S. D. EICHER, Y. CHEN, P. SINGLETON, W. M. MUIR. Effect of genetic selection for group productivity and longevity on immunological and hematological parameters of chickens. **Poult. Sci.** 2001. 80:1079–1086.
- COOK, M. E. Nutrition and the immune response of the domestic fowl. **Crit Rev poultry Biol**. 1991. v. 3, p. 167-90.
- CRUVINEL, Wilson de Melo et al . Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, 2010. v. 50, n. 4, Aug.

ERF, G. F. Cell-Mediated Immunity in Poultry. **Poultry Science**, Champaign, 2004. v. 83, p. 580-590.

FASSBINDER-ORTH, C.A. & KARASOV, W.H. Effects of feed restriction and realimentation on digestive and immune function in the leghorn chick. **Poultry Science**, 2006. v.85, p.1449–1456.

FULTON, J. E. Selection for avian immune response: a commercial breeding company challenge. **Poult. Sci.** 2004. 83:658–661.

JANKOVIC, D.; LIU, Z.; GAUSE, W. C. Th1- and Th2-cell commitment during infectious disease: Asymmetry in divergent pathways. **Trends in Immunology**, Cambridge, 2001. v. 22, p. 450-457.

JUNQUEIRA, OM et al . Desempenho de Frangos de Corte Alimentados com Ovo em Pó. **Rev. Bras. Cienc. Avic.**, Campinas, 2001. v. 3, n. 1, Jan.

KHAJAVI, M; RAHIMI, S; HASSAN, ZM; KAMALI, MA; MOUSAVI, T. Effect of feed restriction early in life on humoral and cellular immunity of two commercial broiler strains under heat stress conditions. **Br. Poult. Science**. 2003. 44(3):490–497.

KLASING, K. C. Nutritional Modulation of Resistance to Infectious Diseases. **Poultry Science**, 1998. v.77, p. 1119-1125.

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

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

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

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

KRISHNAN, S., U. N. BHUYAN, G. P. TALWAR e V. RAMALINGASWAMI. **Immunology**. 1974. v. 27, 383–392.

LAMAS, O., MARTÍNEZ, J.A., MARTI, A. Energy restriction restores the impaired immune response in overweight (cafeteria) rats. **J. Nutr. Biochem**. 2003. 15, 418–425.

LAMONT, S. J., M.-H. PINARD-VAN DER LAAN, A. CAHANER, J. J. VAN DER POEL, H. K. PARMENTIER. Selection for disease resistance: Direct selection on the immune response. **Poultry Genetics**, 2003. p. 399–418.

LARA-PADILLA, E.; CAMPOS-RODRIGUEZ, R.; JARRILO-LUNA, A., et al. Caloric restriction reduces IgA levels and modifies cytokine mRNA expression in mouse small intestine. **Journal of Nutritional Biochemistry**. 2011. 22(6): p. 560–566.

LARSSON, A.; CARLANDER, D. Resistance and Various Kinds of Immunity in Birds. In: Thankam, M. (Ed). **Modern Concepts of Immunology in Veterinary Medicine: Poultry Immunology**. West Orange, USA: Thajema Publishing, 2002, p. 48-49.

LEDUR, M.C., BERTANI, G.R., NONES, K. Genômica nos Programas de Melhoramento Genético Avícola. APINCO 2003, Conferência de Ciência e Tecnologia Avícolas, **Anais...** 7 a 9 de Maio de 2003. Campinas, SP, 2003. p. 87 a 105.

MAK, JC. Pathogenesis of COPD. Part II. Oxidative-antioxidative imbalance. *Int J Tuberc Lung Dis*; 2008. 12(4):368-74.

MASORO, E.J., Subfield history: caloric restriction, slowing aging, and extending life. *Sci. Aging Knowledge Environ*. 2003.

McCORKLE, F. R., R. TAYLOR, E. SINSON, B. Glick **Poultry Science**. 1980. 59:1324–1327.

MESQUITA JUNIOR, Danilo et al . Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, 2010. v. 50, n. 5, Oct .

MONTASSIER, H. J. Enfermidades do sistema imune. In: Berchieri, A.; Macari, M.; **Doenças das aves**. Jaboticabal: Funep-Unesp; 2000. p. 141-150.

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.

MORGULIS, M. S. Imunologia Aplicada. In: Macari, M., Furlan, R.L., Gonzales,E.; **Fisiologia Aviária aplicada a frangos de corte**. Jaboticabal: Funep-Unesp; 2002. p. 231-245.

NIKOLICH-ZUGICH, J., MESSAOUDI I. Mice and flies and monkeys too: energy restriction rejuvenates the aging immune system of non-human primates. *Exp Gerontol*. 2005. v. 40:884–93.

PARKIN, J., Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet* 2001; 357: 1777-89.

POULSEN, H.E., PRIEME, H., LOFT, S. Role of oxidative DNA damage in cancer initiation and promotion. *European Journal of Cancer Prevention*, Oxford, 1998. v.7, n.1, p.9-16.

QURESHI, M.A., HUSSAN, I. HEGEN, C.L. Understanding immunology in disease development and control. **Poultry Science**, 1998. v. 77, 1126-1120.

QURESHI, M.A. & HAVENSTEIN, G.B. A comparison of the immune performance of a 1991 commercial broiler with a 1957 randombred strain when fed “typical” 1957 and 1991 broiler diets. **Poultry Science**, 1994. v.73, p.1805-1812.

RIBEIRO, A.M.L.; KINDLEIN, G. Nutrição e função imune em aves. In: ENCONTRO TÉCNICO SOBRE AVICULTURA DE CORTE DA REGIÃO DE DESCALVADO, IV., 2000, Descalvado, SP. Descalvado: 29 de novembro de 2000. p.12-22.

ROSÁRIO, M. F. *et al.* Síndrome ascítica em frangos de corte: uma revisão sobre a fisiologia, avaliação e perspectivas. **Ciência Rural**, 2004. v.34, n.6, p.1987-1996.

RUTZ, F.; FERNANDES, V. L.; PAN, E. A.; FISCHER, G. Impacto da nutrição vitamínica sobre a resposta imunológica de aves. In: SIMPÓSIO BRASIL SUL DE AVICULTURA, 3., 2002, Chapecó. Anais...Chapecó: Universidade Federal de Pelotas, 2002. p. 105 -117.

STAHL, W., SIES, H. Antioxidant defence: vitamins E and C and carotenoids. *Diabetes*, New York, v.46, p.S14-S18, 1997. Supplement 2.

SHIMIZU, M.; NAGASHIMA, H.; HASHIMOTO, K. Comparative studies on molecular stability of immunoglobulin G from different species. **Comparative Biochemistry and Physiology B**, New York, 1993. v. 106, n. 2, p. 255-261.

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

UTSUYAMA, M.; ICHIKAWA, M.; KONNO-SHIRADAWA, A.; FUJITA, Y.; HIROKAWA, K. Retardation of the age-associated decline of immune functions in aging rats under dietary restriction and daily physical exercise. *Mech Ageing Dev* 91: 219–228, 1996.

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

WARR, G.W., MAGOR, K. E., HIGGINS, D. A. ; IgY: clues to the origins of modern antibodies. **Immunol Today**, 1995. Aug;16(8):392-8.

YOSHIDA, S.H, KEEN, C.L, ANSARI, A.A, GERSHWIN, M.E. **Nutrição e Sistema Imunológico**. In: Shils ME et al. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. 9ª edição, Editora Manole, Barueri, 2003

YEH, C.; YEH, S., et al. Effects of arginine-enriched total parental nutrition on inflammatory-related mediators and T-cell population in septic rats. *Basic Nutrition Investigation*, 2002. v. 18, p. 631-635.

ZUANAZE, M. A. F. Sistema imune das aves (parte II). Informativo Biovet Técnico Avicultura, v. 12, 2003. Disponível em <http://www.biovet.com.br/downloads/info-tecnico/12.pdf> . Acesso em: 10/01/2012