

## Nutrição e imunidade em animais de companhia

**Flávia Maria de Oliveira Borges Saad<sup>1</sup>, Lívia Geraldi Ferreira<sup>2</sup>, Márcio Gilberto Zangeronimo<sup>3</sup>, Carlos Eduardo do Prado Saad<sup>4</sup>**

### Resumo

Em animais de companhia, estudos recentes ressaltam a importância dos nutrientes na modulação de funções orgânicas fisiológicas, no suporte terapêutico de algumas patologias e na promoção de bem-estar, sendo que todos estes conceitos estão associados, de maneira direta ou indireta, à manutenção de um status imunológico ideal. Para o correto funcionamento do sistema imune é necessário que o animal esteja devidamente nutrido, sem que este esteja sofrendo de nenhuma carência nutricional ou doença de base. Sabe-se que a nutrição afeta a resposta imunológica em vários aspectos dentre os quais destacam-se a nutrição das células do sistema imunológico, a nutrição dos agentes patogênicos, a modificação da resposta dos leucócitos e a influência sobre a microbiota intestinal. A nutrição desempenha papel importante na imunidade, pois as reações do sistema imunológico também necessitam de energia e de vários nutrientes para a formação de células e outras substâncias envolvidas no sistema de defesa do organismo. A função de certos nutrientes que têm efeito no sistema imune ou anti-inflamatório vem sendo muito estudada nestas duas últimas décadas e a esta linha de pesquisa deu-se o nome de imunonutrição. O objetivo da presente revisão será descrever os possíveis mecanismos de ação de vários nutrientes, entre os quais proteínas e aminoácidos, vitaminas e minerais, ácidos graxos e prebióticos, particularmente os mananligosacarídeos e os beta glucanos, na imunidade dos animais de companhia.

**Palavras-chave:** Cães. Gatos. Defesas orgânicas. Imunonutrição.

### Introdução

O sistema imune é um sistema complexo que envolve um conjunto de

---

<sup>1</sup>Professora associada no Departamento de Zootecnia, Universidade Federal de Lavras

<sup>2</sup>Doutoranda no programa de Ciências Veterinárias, Universidade Federal de Lavras

<sup>3</sup>Professor adjunto no Departamento de Veterinária, Universidade Federal de Lavras

<sup>4</sup>Professor adjunto no Departamento de Zootecnia, Universidade Federal de Lavras

mecanismos e respostas utilizados pelo corpo para reconhecer substâncias estranhas, microorganismos e toxinas e células não compatíveis e protegê-los das mesmas. Este sistema recebe a denominação de imune e conta com respostas distintas, principalmente a resposta inespecífica (inata ou natural) e a específica (adaptativa ou adquirida) (ABBAS *et al.*, 2005).

A resposta inata é a primeira defesa do organismo e se caracteriza por uma resposta rápida a um agressor. A imunidade natural é composta por barreiras físicas e químicas, componentes celulares e componentes moleculares. As barreiras físicas da pele e de substâncias como muco, lágrimas e ácidos digestivos dificultam a entrada dos micro-organismos e são denominadas defesas passivas. Componentes celulares como os fagócitos destroem micro-organismos invasores, porém não guardam memória, denominados mecanismos ativos de defesa inata. Mais ainda, proteínas plasmáticas de fase aguda, ativação do sistema complemento, hormônios e citocinas auxiliam na resposta imune inata (BERTOLA; MENEZES, 2001).

Quando o agente estranho consegue invadir o organismo e sobrepassa todas as barreiras da resposta imune inespecífica, um segundo tipo de resposta imunitária é ativado, denominada imunidade específica (adaptativa ou adquirida) que envolve a interação antígeno - anticorpo. A imunidade adquirida age por meio de linfócitos T e Linfócitos B e anticorpos e guarda memória específica que pode ser ativada em infecções posteriores pelo mesmo agente estranho (TIZARD, 2002).

A história nutricional de imunologia começou em 1810 com o reconhecimento de atrofia do tecido linfóide devido à desnutrição (HALL, 1998). A má nutrição pode afetar os mecanismos de defesa não específicos. As barreiras anatômicas se adelgaçam e se atrofiam; as secreções mucosas e as substâncias bactericidas/bacteriostática, como lisozimas, diminuem; as sínteses de proteínas como as do complemento, a transferrina e o interferón se reduzem e aumenta a produção hepática de proteínas de fase aguda. Ademais, a má nutrição induz alterações em neutrófilos e macrófagos em relação à quimiotaxia, fagocitose e capacidade microbicida defeituosa.

Por outro lado, a restrição alimentar, a proteína e aminoácidos, o uso de nutrientes como as vitaminas e minerais, particularmente zinco e selênio, ácidos graxos poliinsaturados e prebióticos, entre outros, podem promover a modulação da imunidade e, conseqüentemente, o aumento da longevidade dos animais de companhia. Esta inter-relação entre nutrição e imunidade é o um dos pontos chaves para a nutrição moderna, visando, prioritariamente, uma saúde ótima em todas as etapas da vida dos animais de companhia.

## Energia

Estudos da obesidade revelaram que a restrição calórica ao longo da vida possui uma série de vantagens em relação ao sistema imune. A restrição calórica em ratos, ao longo da vida, previne a diminuição de proliferação de células T associada ao envelhecimento. Entretanto, a realçada proliferação de células T nos ratos submetidos à restrição calórica ao longo da vida não é suficiente para prevenir uma diminuição na imunidade dos ratos senis. (GROSSMANN *et al.*, 1990).

Os efeitos da restrição alimentar sobre o sistema imune canino foram investigados por Greeley *et al.* (2001). Cães labradores foram mantidos em um protocolo de restrição de 25% sobre as necessidades energéticas a partir de oito semanas até a morte. Os parâmetros imunológicos foram monitorados dos quatro aos 13 anos e a restrição energética retardou o declínio nas respostas linfoproliferativas, no número absoluto de linfócitos e de CD4 e CD8 relativas à idade. A restrição alimentar foi mais pronunciada nas fêmeas, com retardo na queda do número de células T e de memória, assim como de porcentagens e número de células B. Não houve efeitos diretos sobre as células fagocíticas e polimorfonucleares, na produção de anticorpos ou na atividade de células natural Killers. Respostas proliferativas mais baixas, menor número de linfócitos T, CD4 e CD8, porcentagens mais baixas de CD8 e porcentagens mais altas de células B têm sido frequentemente associadas à diminuição da sobrevida em cães (GREELEY *et al.*, 2006).

Por outro lado, a restrição calórica deve ser moderada e modulada. A desnutrição proteica calórica induz imunossupressão que predispõe à sepse, mas os mecanismos não são claros. Redmond *et al.* (1991) avaliaram, o papel do macrófago na defesa do hospedeiro, no estado de desnutrição. Os autores utilizaram camundongos alimentados com dietas com 24% de caseína (dieta controle) ou de baixo teor de proteína (2,5% de caseína) durante oito semanas. Além disto, foi feito um desafio nos animais com a inoculação in vivo da endotoxina ou Mycobacterium. Os animais em desnutrição protéico-energética apresentaram diminuição significativa do peso corporal, baixa resposta fagocitária e elevada mortalidade; Os autores concluíram que a grave desnutrição protéico-energética prejudica significativamente a função dos macrófagos, o que poderia diminuir a resposta aos desafios sépticas agudas e crônicas.

## Proteína e aminoácidos

Segundo Hall (1998), muitos estudos com animais apontam uma relação entre deficiência de proteína e imunidade. Do mesmo modo existe uma

relação entre imunidade e aminoácidos. Como a maioria dos mecanismos imunes são dependentes de replicação celular ou a produção de compostos proteicos ativos (por exemplo, citocinas), é fácil entender porque a deficiência de proteína interfere com a resistência à infecção. Os efeitos sobre a função imune incluem os órgãos linfóides, incluindo o timo. Há uma proliferação de linfócitos reduzida, bem como a contagem de linfócitos do sangue periférico total. As células T CD4 são marcadamente reduzidas e há uma redução nas células T CD8; Ocorre também uma redução da produção de citocinas pelas células T (por exemplo, interleucina-2 [IL-2] e interferon gama); formação de anticorpos prejudicada; concentração de imunoglobulina sérica diminuída; imunoglobulina A diminuída; respostas do teste cutâneo de hipersensibilidade retardada reduzidas e efeitos sobre mecanismos inespecíficos que incluem barreiras anatômicas e substâncias secretoras como lisozimas. Atualmente, muitas investigações se centralizam nos estudos do efeito imuno-estimulador e anti-infeccioso da glutamina e arginina; onde a glutamina tem uma ação nutritiva no enterócito e é utilizado pelas células de rápida velocidade de troca, tendo sido demonstrado um efeito específico estimulador sobre sínteses de DNA que não pode ser provado para outros aminoácidos, exercendo efeito benéfico ao sistema imunológico de diversos tipos de pacientes (GRIMBLE, 2005).

A L-arginina é um importante imunonutriente, apresentando tanto efeito benéfico com efeitos adversos. O efeito benéfico é obtido na enterocolite necrótica, enquanto que o efeito adverso é observado em pacientes com septicemia. Arginase e ácido nítrico sintetase competem pela arginina dentro da célula imune e desempenha um papel pivô durante a infecção clínica. (GRIMBLE, 2005).

Schuller-Levis *et al.* (1990) citam que estudos de células polimorfonucleares isoladas de gatos alimentados com dietas livres de taurina mostram diminuição significativa na fagocitose de *Staphylococcus* na epiderme, em comparação com os gatos alimentados com a mesma dieta contendo taurina. Além disso, a gamaglobulina sérica em gatos alimentados com dietas livres de taurina aumentou significativamente em comparação com os gatos suplementados com taurina, indicando que outras células do sistema imunológico pode ser afetadas por deficiência de taurina. O exame histológico dos gânglios linfáticos e do baço revelou regressão dos centros foliculares com depleção de células reticulares, linfócitos maduros e imaturos (célula B).

Além dos animais de estimação, estudos a respeito da suplementação de taurina, e efeitos e resposta imunológica também estão sendo realizados em animais de produção. Wang *et al.* (2009) pesquisando com Codornas Japonesas, encontraram que as aves suplementadas com 0,05% de taurina

na dieta apresentaram melhor eficiência alimentar e diminuição da ingestão de alimentos. Além disso, os pesos relativos do timo foram superiores para as codornizes que receberam 0,01% de taurina na dieta e os pesos relativos da bolsa de Fabricius e timo foram maiores em aves que receberam 0,05% de taurina em comparação com aquelas recebendo o tratamento controle, sem taurina.

## Minerais e vitaminas

Estes são os nutrientes que se utiliza com maior frequência na prática clínica para modular e/ou elevar a resposta imunológica dos animais de companhia, a exemplo das vitaminas A e D, C e E e dos minerais zinco, cobre e selênio (TIZARD, 2002).

A vitamina D está mais relacionada à imunidade específica, pois existem mais receptores para esta vitamina em monócitos e macrófagos do que em linfócitos. Alguns carotenoides ( $\beta$ -ta-caroteno, cantaxantina, astaxantina), vitamina E e ácido ascórbico atuam como antioxidantes e protegem a membrana do ataque dos radicais livres e dos peróxidos. Em neutrófilos e macrófagos, o dano causado por ânions superóxido bactericidas e pelo peróxido de hidrogênio durante a fagocitose se mantêm ao mínimo, levando a um aumento na capacidade e a vida média das células para combater as bactérias e vírus (BENDICH, 1989).

O  $\beta$ -caroteno atua também melhorando a resposta proliferativa de linfócitos B e T, estimulando as funções efetoras das células, estimulando as capacidades anticancerígenas das células *natural killers*, bem como aumentando a produção de certas interleucinas. Normalmente, essa atividade é vista em carotenóides que não tem a capacidade de transformar-se em provitamina A (BENDICH, 1989).

Cães são capazes de absorver o  $\beta$ -caroteno via mucosa intestinal possibilitando a suplementação deste com função imunomodulatória. Sua ingestão promove elevação na concentração de  $\beta$ -caroteno em linfócitos e neutrófilos circulantes. O caroteno está distribuído nas organelas desses tipos celulares, dentre elas a mitocôndria, local onde ocorre maior produção de Espécies reativas ao Oxigênio (EROs), indicando o uso potencial desse elemento na atividade antioxidante e na preservação da membrana celular (CHEW, 2000).

Estudos feitos em humanos, com  $\beta$ -caroteno podem ser perfeitamente extrapolados para cães. Watson *et al.* (1991) avaliaram os efeitos de várias doses de beta-caroteno para humanos (0, 15, 30, 45, e 60 mg / d) e encontraram que a percentagem de células linfóides com marcadores de

superfície para T-helper, células natural killer (NK), interleucina 2 (IL-2) e receptores transferrina foram significativamente e substancialmente aumentada em células mononucleares do sangue de humanos recebendo dosagens iguais ou maiores que 30 mg de  $\beta$ -caroteno durante 2 meses. O aumento da percentagem de células natural killer e na expressão de receptores de IL-2 foi dose dependente. Estes resultados suportam o papel da imunoestimulação como um potencial mecanismo de ação do  $\beta$ -caroteno, com potencial de prevenção de alguns tipos de câncer. A vitamina E possui diversos efeitos no sistema imunológico além da sua atividade antioxidante; sua deficiência pode levar a efeitos deletérios como a menor produção de imunoglobulinas, menor atividade protetora de leucócitos e linfócitos, menor produção e função de citocinas e linfocinas. Já sua suplementação aumenta a atividade fagocítica e a resposta imune inata e adquirida. Na resposta celular, esta vitamina atua diminuindo a produção de prostaglandinas e aumentando a atividade de células T e macrófagos (SLOBODIANIK, 1995)

Segundo Hall (1998) a deficiência de piridoxina (vitamina B6) está associada com a redução da imunidade mediada por células em animais experimentais. A deficiência de piridoxina combinada com a deficiência de pantotenato resulta em uma baixa formação de anticorpos. Além disto, as deficiências experimentais de ácido fólico e cobalamina (vitamina B12) interferem tanto com na formação de anticorpos quanto na replicação de leucócitos. Estas deficiências, bem como a deficiência de colina, estão relacionadas com atrofia do timo.

Nesta ação antioxidante de proteção das células do hospedeiro colaboram também minerais como Cu, Fe e Se através de suas funções na enzima superóxido desmutase (previne a formação do radical hidroxila, altamente ativo), na catalase e na glutathione peroxidase (eliminam peróxidos da célula evitando assim sua transformação em radicais hidroxila) respectivamente (Hall, 1998).

O zinco parece estar envolvido na geração de novas células-T CD4+. Em humanos, a deficiência de zinco resulta em uma diminuição nos linfócitos-T CD8+e CD73+ que são precursores dos linfócitos-T citotóxicos. Assim, o decréscimo da atividade da timulina, a atividade reduzida das células NK, o desequilíbrio da função Th1-Th2 e o reduzido número de células-T citotóxicas poderiam contribuir para a suscetibilidade aumentada às infecções dos pacientes deficientes em zinco (PRASAD, 1998).

A primeira indicação de que o selênio poderia desempenhar um papel na imunidade foi demonstrada pela acumulação de selênio-75 em leucócitos de cães. Em camundongos desafiados com células vermelhas do sangue de ovelha, a suplementação de 1,0 a 3,0 ppm de selênio aumentou a

resposta em títulos de anticorpos IgM e IgG, além de um aumento das células formadoras de anticorpos IgM. (WURYASTUTI *et al.*, 1993).

## Ácidos graxos

Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), produzidos pela fermentação bacteriana, desempenham diversas funções como fonte energética dos colonócitos, facilitadores da absorção de íons, auxílio na formação e manutenção da barreira mucosa do trato gastrointestinal. Além disso, o butirato promove a supressão de linfócitos, diminui a produção de citocinas pelos linfócitos TH1, promove a apoptose de linfócitos T e aumenta a produção de interleucina10 (KURITA-OCHIAI *et al.* 2003). Atualmente sabe-se que leucócitos apresentam receptores de proteína G que se ligam a esse AGCC promovendo seus efeitos sobre o sistema imunológico.

Estudos demonstram que os lipídeos dietéticos desempenham um papel imunoregulador, cujos mecanismos postulados incluem a modulação na síntese de eicosanóides, trocas na estrutura das membranas celulares, alteração no número e densidade de receptores, modificações no número e função das sub populações linfocitárias e alterações na produção e mecanismo de ação das citocinas; as trocas importantes estão relacionadas com o excesso de consumo gorduras, onde se observa que um aumento na ingestão de ácidos graxos saturados ou poliinsaturados (maior que 16% das calorias totais) provoca depressão da imunidade mediada por células, incluindo a função mitogênica e atividade das células naturais “Killer” (NK). Por outro lado, as lipoproteínas parecem estar envolvidas na regulação imune; tem-se observado que a hiperlipidemia em geral e em particular os níveis altos de colesterol - LDL diminuem *in vitro* a função fagocítica e dos linfócitos, tendo-se reportado níveis baixos e em alguns casos aumentando a mitogênese (SLOBODIANIK, 1995).

Entre os ácidos graxos poliinsaturados, os da série ômega-3 ( $\omega$ 3) possuem atividades imunomoduladoras muito potentes, particularmente aqueles originados do óleo de peixe (eicosapentaenóico (EPA) e docosaheptaenóico (DHA)). Estudos mostram que os ácidos graxos  $\omega$ 3 diminuem a produção de citocinas pró-inflamatórias como interleucina 1 (IL-1 $\beta$ ) e interleucina 6 (IL-6) e fornecem evidências de que tais nutrientes modificam as reações inflamatórias e imunológicas, tornando potenciais agentes terapêuticos para doenças inflamatórias e autoimunes. Além da capacidade de modulação do tipo e quantidade de eicosanóides e citocinas, sugere-se também que estes ácidos graxos promovam alterações na expressão gênica para a produção do Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ ), citocina envolvida nas inflamações sistêmicas e síndrome de caquexia (Hayek *et al.*, 1998).

Em cães foi demonstrado que uma alimentação contendo relações de n-6:n-3 na proporção de 1.4:1 resulta em uma diminuição na resposta de hipersensibilidade do tipo retardado (DTH), que é uma medida in vivo de células T. Hayek *et al.* (1998), pesquisando a influência da relação de ácido graxo ômega 6:3 da dieta, com a resposta imune de cães Fox Terrier e Labrador Retrievers, jovens e idosos, concluiu que uma relação de 5:1 n-6:n-3 não levou um efeito negativo sobre a resposta imune de cães jovens ou geriátricos. Ao contrário, ocorreu um aumento na ativação das células T e B em cães alimentados com esta dieta.

## Prebióticos

Componentes prebióticos promovem benefícios na estimulação do sistema imune, combate a invasão de microrganismos patogênicos, produção de ácidos graxos de cadeia curta com a acidificação do cólon e adequação do tempo de trânsito intestinal .

Segundo Medzhitov e Janeway Jr (2000), a porção majoritária dos polissacarídeos formadores da parede celular de leveduras é reconhecida pela capacidade de promover a modulação do sistema imunológico de vários organismos vivos, desde insetos até humanos, por meio de interações específicas com diferentes células imunocompetentes. Derivados de leveduras do gênero *Saccharomyces* têm sido amplamente utilizados como aditivos promotores da saúde intestinal e a partir do processamento desses microrganismos e seus substratos de crescimento é possível obter tanto frações ricas em mananoligossacarídeos (MOS) quanto frações ricas em  $\beta$ -glucanos, dependendo do tipo de fermentação ao qual foi submetida.

A atividade de mananoligossacarídeos (MOS) ainda não é completamente esclarecida quando relacionada com o sistema imune, mas sabe-se que é um componente fermentável por algumas bactérias do cólon intestinal produzindo efeitos benéficos ao reduzir por competitividade a aglutinação de microbiota patogênica (SWANSON, 2002).

Os MOS apresentam a capacidade de modular o sistema imunológico e a microbiota intestinal, ligam-se a uma ampla variedade de micotoxinas e preservam a integridade da superfície de absorção intestinal. Atuam também modulando a resposta imune dos animais através da interação existente entre os carboidratos dos MOS e o sistema linfóide associado ao intestino do animal, que responde de forma mais eficiente devido à apresentação de patógenos promovida pelos MOS. Estudos demonstraram maior produção de imunoglobulina A (IgA) sérica em cães e no conteúdo do cólon de ratos, além de maior atividade neutrofílica (KHIL, 2001).

Um possível mecanismo para ação do MOS sobre o sistema imune envolve algumas proteínas séricas denominadas colectinas, as quais atuam como opsoninas, se ligando a partículas que apresentam manose em sua estrutura, o que favorece a fagocitose por células do sistema imune inato ou ativa o sistema complemento (EPSTEIN *et al.*, 1996). Vários microrganismos, incluindo vírus, fungos e bactérias, contêm manose com estrutura similar à que é encontrada no MOS. Assim, este composto pode atuar como adjuvante no combate a algumas infecções através da estimulação de proteínas que se ligam à manose (FRANKLIN *et al.*, 2005).

Um outro mecanismo de ação do MOS, embora menos provável, envolve a produção natural de anticorpos anti-manose, que seriam direcionados contra epítomos de oligossacarídeos, sendo resultado de uma resposta imune normal contra a microflora intestinal (SRINIVASAN *et al.*, 1999). Assim, a suplementação com MOS pode aumentar a produção destes anticorpos anti-manose a nível intestinal, os quais podem atingir a circulação sanguínea e potencializar a resposta a infecções ou vacinações (FRANKLIN *et al.*, 2005).

Além disso, o MOS pode ser reconhecido como um antígeno estranho no intestino, estimulando a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos com capacidade de secreção de IgA, uma imunoglobulina importante para a imunidade de mucosa, uma vez que inibe a ligação de bactérias e toxinas ao epitélio intestinal, aumenta a secreção de muco e previne inflamações que causam danos ao tecido epitelial (MCKAY e PERDUE, 1993). Swanson *et al.* (2002) em estudo com cães, observaram que a associação de frutoligossacarídeos (FOS) e MOS foi capaz de aumentar o IgA ileal, o que sugere uma resposta imune local aumentada e uma maior proteção contra a invasão de patógenos. Ocorreu também uma tendência de aumento sérico de IgA e de linfócitos totais no tratamento com MOS, quando comparado com o tratamento controle, entretanto não houve diferença nos níveis séricos de IgG e IgM entre os tratamentos. O resultado, porém, já é indicativo da influência desse componente no sistema imune sistêmico. Já com relação à microbiota, o MOS foi capaz de aumentar a concentração de *Lactobacillus*.

De forma contrária, Middelbos *et al.* (2007) não observaram diferenças relacionadas à contagem de linfócitos em cães suplementados com diferentes níveis de parede celular, mas, assim como Swanson *et al.* (2002), observaram um aumento de 21% na concentração sérica de IgA no nível de 0,45% de suplementação. Os autores destacam que o potencial da parede celular de levedura como um composto imunomodulador ainda não foi completamente demonstrado em cães, indicando a necessidade de mais estudos.

Com relação aos efeitos do MOS sobre a produção de citocinas, as quais representam uma importante medida da resposta imune inata, Che *et*

*al.* (2011) observaram que a administração de MOS por duas semanas para suínos foi capaz de reduzir as concentrações de fator de necrose tumoral alfa e de aumentar as concentrações de IL-10 após o tratamento *in vitro* de macrófagos alveolares com lipopolissacarídeos. Assim, os autores concluem que estas propriedades imunomodulatórias do MOS podem ter importantes aplicações tanto para a defesa do hospedeiro quanto para evitar uma superestimulação do sistema imune, uma vez que a IL-10 representa uma citocina anti-inflamatória.

Che *et al.* (2012) observaram que a adição de MOS à dieta, na proporção de 0,04%, resultou em maiores concentrações séricas de IL-1 $\beta$ , IL-12 e haptoglobina em suínos experimentalmente infectados com o vírus da síndrome respiratória e reprodutiva, o que sugere um importante papel do MOS como adjuvante na promoção de uma resposta imune inata e mediada por células T.

Já Yitbarek *et al.* (2012) observaram que uma dieta suplementada com MOS e administrada a frangos de corte desafiados com *C. perfringens* foi capaz de alterar o perfil de receptores *toll like* (TLR) e de citocinas no íleo, mais especificamente de TLR2 e TLR4 com subsequente aumento de IL-12 e interferon gama, indicando que a suplementação com MOS favorece uma resposta pró-inflamatória via células T helper 1.

O papel dos beta-glucanos derivados de fungos e leveduras como agentes imunomoduladores é bastante conhecido, uma vez que vem sendo estudado mais detalhadamente há cerca de 40 anos (EL KHOURY *et al.*, 2012). Já os beta-glucanos derivados de cereais vêm sendo mais empregados em estudos que avaliam seus efeitos sobre alguns parâmetros metabólicos devido a suas propriedades hipocolesterolêmicas e hipoglicemiantes (TAPOLA *et al.*, 2005; MAKELAINEN *et al.*, 2007; TALATI *et al.*, 2009; AbuMweis *et al.*, 2010). Entretanto, estudos mais recentes vêm destacando a capacidade de beta-glucanos derivados de cereais em influenciar o sistema imune de forma significativa (YUN *et al.*, 2003; MURPHY *et al.*, 2008; TADA *et al.*, 2008).

Os beta-glucanos também apresentam a capacidade de estimular o sistema imune adaptativo. Alguns estudos vêm demonstrando que certos polissacarídeos são capazes de ativar células T CD4<sup>+</sup> tanto em ensaios *in vivo* quanto *in vitro*, contrariando a ideia que se tinha anteriormente de que a ativação destas células é estritamente limitada a antígenos proteicos (WATTS E POWIS, 1990; TZIANABOS E KASPER, 2002; CHUNG *et al.*, 2003). Assim, a caracterização química dos polissacarídeos capazes de ativar células T CD4<sup>+</sup> demonstrou que todos eles apresentam uma característica em comum que é a presença tanto de cargas negativas quanto de cargas positivas, ou seja,

são compostos zwitteriônicos, sendo que alguns beta-glucanos apresentam esta característica (COBB *et al.*, 2004; CHAN *et al.*, 2009).

Ademais, foi demonstrado que a ativação das células T pelos beta-glucanos se dá por meio da atuação de células apresentadoras de antígenos, como células dendríticas, macrófagos e células B. Assim, os beta-glucanos são endocitados pelas células apresentadoras de antígenos, processados por um mecanismo que utiliza óxido nítrico, dando origem a carboidratos de baixo peso molecular, os quais se ligam ao complexo de histocompatibilidade principal de classe II (MHC-II) e são apresentados a células T auxiliares. Entretanto, ainda existem controvérsias relacionadas ao tipo de resposta estimulada pelos beta-glucanos, sendo necessárias mais pesquisas para se avaliar se esta resposta é do tipo Th1, Th2 ou uma resposta baseada na atividade de células T regulatórias (CHAN *et al.*, 2009).

Adicionalmente, algumas das citocinas produzidas frente à administração de beta-glucanos também podem influenciar a hematopoiese. Lotem e Sachs (1992) demonstraram que a IL-6 foi capaz de inibir a morte por apoptose induzida pelo fator de crescimento transformador  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) em células mieloides provenientes de ratos com leucemia. Tal fato pode ser explicado pela indução de fatores de transcrição pelas citocinas, o que resulta em uma proteção das células contra a apoptose induzida por TGF- $\beta 1$ . Adicionalmente, os autores verificaram que o fator estimulador de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) também foi capaz de inibir estes processos apoptóticos. Harada *et al.* (2006) observaram que a administração de beta-glucanos extraídos do cogumelo *Sparassis crispa* resultou em um aumento dos níveis de GM-CSF em ratos tratados com ciclofosfamida. Assim, pode-se deduzir que os beta-glucanos influenciem a hematopoiese também através do GM-CSF.

Dessa maneira, pode-se concluir que os beta-glucanos apresentam grande potencial para atuar como compostos imunoestimuladores ou imunomoduladores, sendo reconhecidos por diferentes receptores presentes em células do sistema imune inato. Este reconhecimento resulta na produção de citocinas, bem como de EROs. Além disso, estes compostos também estimulam uma resposta imune adaptativa através da atuação de células apresentadoras de antígenos e influenciam a atividade hematopoiética. Assim, diversos parâmetros podem ser mensurados como forma de se avaliar os efeitos da administração de beta-glucanos.

Os  $\beta 1,3$ -glucanos estão presentes na parede celular de leveduras e são capazes de modular o sistema imune inato e adaptativo. Atuam sobre receptores de membrana específicos, interagindo principalmente com macrófagos (NOVAK E VETVICKA, 2009), entretanto não interagem apenas com o “gut-associated lymphoid tissue” (GALT), mas também produzem efeitos

sobre o sistema imunológico sistêmico.

Stuyven *et al.* (2011) avaliaram o efeito da administração oral de  $\beta$ 1,3/1,6-glucanos de *Saccharomyces cerevisiae* na imunidade humoral de cães domésticos, recebendo 150 mg de  $\beta$ 1,3/1,6-glucanos, diariamente, durante 4 semanas e a imunoglobulina A (IgA) no soro sanguíneo diminuiu significativamente. Em contraste, o nível de IgM aumentou significativamente no sangue. A concentração de IgA também tornou-se significativamente menor na saliva e lágrimas do grupo recebendo glucanas. Os efeitos desapareceram uma semana após a cessação da suplementação. Em outro estudo, também com cães, uma suplementação com  $\beta$ -1,3/ $\beta$ -1,6 glucano (0,015% MS) levou a um aumento dos linfócitos T totais, T helper, T citotóxicos, linfócitos B e TNF- $\alpha$ .

Já Lehne *et al.* (2005) demonstraram, através de mensurações repetidas de beta-glucanos no soro sanguíneo de humanos, que não houve absorção sistêmica do composto administrado por via oral em três doses diferentes (100, 200 e 400mg/dia). No entanto, foi observado um aumento significativo nas concentrações de imunoglobulina A (IgA) na saliva de indivíduos que receberam a maior dose do beta-glucano.

Diversos estudos empregam as mais variadas formas de administração de beta-glucanos com o objetivo de se avaliar os efeitos destes compostos sobre o sistema imune. Assim, são encontrados na literatura experimentos que empregaram as administrações oral, intragástrica, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, subcutânea, dentre outras.

Rice *et al.* (2005) realizaram um estudo bem completo da farmacodinâmica dos beta-glucanos administrados por via oral em ratos e confirmaram a absorção dos beta-glucanos no trato gastrointestinal, o que foi evidenciado através da detecção de quantidades significativas dos compostos testados no plasma sanguíneo. Os autores conseguiram demonstrar que os beta-glucanos se ligaram e foram internalizados tanto por células epiteliais intestinais quanto por células do tecido linfóide associado à mucosa intestinal, em um processo independente do receptor dectina-1. Além disso, verificou-se que a administração oral dos beta-glucanos resultou em um aumento significativo dos níveis sistêmicos de IL-12, bem como proporcionou uma maior taxa de sobrevivência nos animais desafiados com diferentes patógenos. Da mesma forma, Sandvick *et al.* (2007) também detectaram quantidades significativas de beta-glucanos no plasma sanguíneo de ratos após administração oral. Entretanto, os autores observaram uma moderada redução nas concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias nos animais com endotoxemia provocada experimentalmente pela infusão intravenosa de lipopolissacarídeos (LPS) de *Escherichia coli*.

Outros estudos demonstraram a capacidade dos beta-glucanos em aumentar a resistência a diferentes patógenos. Assim, Kournikakis *et al.* (2003) observaram que a administração oral de beta-glucano particulado, um composto insolúvel extraído de levedura, proporcionou aumento da taxa de sobrevivência em ratos expostos a esporos de *Bacillus anthracis*, o que foi demonstrado tanto na administração profilática (uma semana antes da infecção) quanto na administração terapêutica (dez dias após a infecção). Da mesma forma, a administração oral de beta-glucanos também aumentou a resistência de frangos contra *Salmonella enterica*, o que foi demonstrado pela maior eficiência funcional de heterófilos (células semelhantes a neutrófilos), os quais apresentaram taxa de fagocitose, atividade bactericida e produção de EROs aumentadas (LOWRY *et al.*, 2005). Em suínos, a administração oral de beta-glucanos extraídos de *S. cerevisiae* para animais desafiados experimentalmente com LPS de *E. coli* resultou em aumento das concentrações plasmáticas de IL-6, FNT $\alpha$  e IL-10 (Li *et al.*, 2006). Adicionalmente, beta-glucanos derivados de levedura administrados por via oral levaram a um aumento da contagem de células sanguíneas brancas, bem como a uma maior taxa de sobrevivência em peixes expostos a *Aeromonas hydrophila* (GOPALAKANNAN E ARUL, 2010).

Em contrapartida, Dritz *et al.* (1995) não observaram efeitos da administração oral de beta-glucanos derivados de levedura sobre a função de neutrófilos e macrófagos em leitões recém-desmamados. Além disso, foi observada maior suscetibilidade dos animais à infecção por *Streptococcus suis*. Os autores sugerem a hipótese de que a administração de beta-glucanos tenha resultado em maior secreção do antagonista do receptor de IL-1, o que, conseqüentemente, reduziu a capacidade dos animais em combater a infecção bacteriana.

Por fim, a administração oral de beta-glucanos também vem demonstrando efeitos positivos quando utilizada como terapia adjuvante no tratamento contra o câncer. Assim, alguns estudos verificaram um sinergismo entre anticorpos monoclonais e beta glucanos administrados por via oral em pacientes com diferentes tipos de câncer (CHEUNG *et al.* 2002; Modak *et al.*, 2005).

Com relação à administração intragástrica, estudos demonstraram a capacidade de beta-glucanos extraídos de aveia em proporcionar aumento da resistência contra infecções bacterianas (*Staphylococcus aureus*) e parasitárias (*Eimeria vermiformis*) (YUN *et al.*, 1997; Yun *et al.*, 2003).

A administração intraperitoneal, como dito anteriormente, também é empregada em estudos com beta-glucanos. Estrada *et al.* (1997) observaram que beta-glucanos derivados de aveia e administrados por esta via levaram

a um acúmulo de leucócitos, principalmente macrófagos, na cavidade peritoneal de ratos. Além disso, verificou-se maior taxa de sobrevivência nos animais desafiados com *S. aureus* e que receberam o beta-glucano três dias antes do desafio. Yun *et al.* (2003) demonstraram que, além da administração intragástrica, a administração intraperitoneal de beta-glucanos também aumentou a resistência de ratos contra diferentes patógenos. Adicionalmente, a administração intraperitoneal de um beta-glucano solúvel extraído do fungo *Sclerotinia sclerotiorum* induziu uma proteção sistêmica contra infecções pneumocócicas em ratos (HETLAND *et al.*, 2006).

Em humanos, estudos demonstraram efeitos positivos da administração intravenosa de beta-glucanos para pacientes submetidos a cirurgias invasivas e com alto risco de infecção. Assim, a administração intravenosa de PGG-glucano, um beta-glucano solúvel extraído de levedura, antes e depois de procedimentos cirúrgicos nas cavidades torácica e abdominal, resultou em redução significativa das complicações pós-operatórias provocadas por infecções, além de diminuir a necessidade de antibióticos, bem como o tempo de permanência na UTI (BALBINEAU *et al.*, 1994). Uma redução na incidência de infecções em pacientes submetidos a cirurgias gastrintestinais e que receberam o mesmo beta-glucano por via intravenosa também foi observada por Dellinger *et al.* (1999).

Outras formas de administração dos beta-glucanos, como as administrações intramuscular e subcutânea também parecem ser capazes de influenciar a atividade do sistema imune. Bedirli *et al.* (2007) observaram que a administração intramuscular de beta-glucanos para ratos com septicemia bloqueou a secreção de FNT $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 e atenuou o quadro de lesão pulmonar dos animais. Dang *et al.* (1998) demonstraram que a administração de PGG-glucano para ratos infectados com *S. aureus*, por via intramuscular, resultou em aumento do *clearance* bacteriano, o que foi acompanhado por aumento nas contagens absolutas de monócitos e neutrófilos, bem como da atividade microbida oxidativa de neutrófilos, sem alteração na secreção de citocinas pró-inflamatórias.

Com relação à administração subcutânea, Kournikakis *et al.* (2003), além de comprovarem os efeitos de beta-glucanos administrados por via oral, também observaram que a administração subcutânea é capaz de promover um aumento na taxa de sobrevivência de ratos expostos ao anthrax, bem como diminuir a carga bacteriana pulmonar e aumentar o número de animais livres de infecção dez dias após o desafio. Yun *et al.* (1997) também observaram aumento da resistência à infecção por *Eimeria vermiformis* em ratos imunossuprimidos que receberam beta-glucanos por via subcutânea.

Dessa maneira, as diferentes formas de administração dos beta-glu-

canos são capazes de influenciar a atividade do sistema imune. Entretanto, os tipos de estímulos, bem como a intensidade dos estímulos podem variar de acordo com a via de administração empregada.

### Considerações finais

Uma estreita relação entre nutrição e imunidade aponta para a importância de esclarecer o papel modulador de vários nutrientes na resposta imunológica dos animais de companhia. A restrição alimentar, o uso de nutrientes como as proteínas e aminoácidos, vitaminas e minerais, particularmente zinco e selênio, ácidos graxos poliinsaturados e prebióticos, entre outros, podem modular a resposta imunológica, portanto, esclarecer quais seriam os mecanismos específicos de cada um deles, bem como pesquisar sobre novos ingredientes e nutrientes imunomoduladores para aplicação prática na nutrição são medidas importantes na promoção uma saúde ótima e aumento da longevidade de cães e gatos.

### Referências

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. P. AND S. JORDAN. **Imunologia Celular e Molecular**. 5ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2005, 544 p.
- ABUMWEIS, S. S.; JEW, S.; AMES, N. P.  $\beta$ -glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 64, p. 1472-1480, 2010.
- BALBINEAU, T. J.; MARCELLO, P.; SWAILS, W.; KENLER, A.; BISTRAN, B.; FORSE, A. Randomized phase I/II trial of a macrophage-specific immunomodulator (PGG-glucan) in high-risk surgical patients. **Annals of Surgery**, v. 220, n. 5, p. 601-609, 1994.
- BEDIRLI, A.; KEREM, M.; PASAOGLU, H.; AKYUREK, N.; TEZCANER, T.; ELBEG, S.; MEMIS, L.; SAKRAK, O. Beta-glucan attenuates inflammatory cytokine release and prevents acute lung injury in an experimental model of sepsis. **Shock**, v. 27, n. 4, p. 397-401, 2007.
- BERTOLA, A AND H A. MENEZES. Interrelação entre Nutrição e Imunidade , **Nutrição em Pauta**, Disponível em: <[http://www.nutricaoempauta.com.br/lista\\_artigo.php?cod=224.2001](http://www.nutricaoempauta.com.br/lista_artigo.php?cod=224.2001)>, Acesso em: Apr. 7, 2013
- BENDICH, A. Carotenoids and the Immune Response. **Journal Nutrition**, v. 119, p. 112-115. 1989.
- CHAN, G. C. F.; CHAN, W. K.; SZE, D. M. Y. The effects of  $\beta$ -glucan on human immune and cancer cells. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 2, n. 25, p. 1-11, 2009.
- CHE, T. M.; JOHNSON, R. W.; KELLEY, K. W.; DAWSON, K. A.; MORAN, C. A.; PETTIGREW, J. E. Effects of mannan oligosaccharides on cytokine secretions by porcine alveolar macrophages and serum cytokine concentrations in nursery pigs. **Journal of Animal Science**, v. 90, p. 657-668, 2011.

CHE, T. M.; SONG, M.; LIU, Y.; JOHNSON, R. W.; KELLEY, K. W.; VAN ALSTINE, W. G.; DAWSON, K. A.; PETTIGREW, J. E. Mannan oligosaccharide increases serum concentrations of antibodies and inflammatory mediators in weanling pigs experimentally infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. **Journal of Animal Science**, v. 90, p. 2784-2793, 2012.

CHEUNG, N. K. V.; MODAK, S.; VICKERS, A.; KNUCKLES, B. Orally administered  $\beta$ -glucans enhance anti-tumor effects of monoclonal antibodies. **Cancer Immunology and Immunotherapy**, v. 51, p. 557-564, 2002.

CHEW, B.P., PARK, J. S., WENG, B. C., WONG, T. S; HAYEK, M.G. AND G. A. REINHART. Dietary  $\beta$ -Carotene Is Taken up by Blood Plasma and Leukocytes in Dogs. **Journal Nutrition**, v. 130, p. 1788-1791, 2000.

CHUNG, D. R.; KASPER, D. L.; PANZO, R. J.; CHTINIS, T.; GRUSBY, M. J.; SAYEGH, M. H.; TZIANABOS, A. O. CD4<sup>+</sup> T cells mediate abscess formation in intrabdominal sepsis by an IL-17-dependent mechanism. **Journal of Immunology**, v. 170, p. 1958-1963, 2003.

DELLINGER, E. P.; BALBINEAU, T. J.; BLEICHER, P.; KAISER, A. B.; SEIBERT, G. B.; POSTIER, R. G.; VOGEL, S. B.; NORMAN, J.; KAUFMAN, D.; GALANDIUK, S.; CONDON, R. E. Effect of PGG-glucan on the rate of serious post-operative infection or death observed after high-risk gastrointestinal operations. **Archives of Surgery**, v. 134, p. 977-983, 1999.

DRITZ, S. S.; SHI, J.; KIELIAN, T. L.; GOODBAND, R. D.; NELSEN, J. L.; TOKACH, M. D.; CHENGAPPA, M. M.; SMITH, J. E.; BLECHA, F. Influence of dietary  $\beta$ -glucan on growth performance, nonspecific immunity, and resistance to *Streptococcus suis* infection in weanling pigs. **Journal of Animal Science**, v. 73, p. 3341-3350, 1995.

EL KHOURY, D.; CUDA, C.; LUHOVYY, B. L.; ANDERSON, G. H. Beta glucan: health benefits in obesity and metabolic syndrome. **Journal of Nutrition and Metabolism**, p. 1-28, 2012.

EPSTEIN, J.; EICHBAUM, C.; SHERIFF, S.; EZEKOWITZ, R. A. B. The collectins in innate immunity. **Current Opinion in Immunology**, v. 8, p. 29-35, 1996.

ESTRADA, A.; YUN, C. H.; VAN KESSEL, A.; LI, B.; HAUTA, S.; LAARVELD, B. Immunomodulatory activities of oat  $\beta$ -glucan *in vitro* and *in vivo*. **Microbiology and Immunology**, v. 41, n. 12, p. 991-998, 1997.

FIELD C. J., MCBURNEY M. L I., HAYEK M. G. AND G. D. SUNVOLD. Effect of fermentable fiber on the canine gastrointestinal immune system. in Canine and Feline Nutritional Immunology, **16th Annual Veterinary Medical Forum, American College of Veterinary Internal Medicine**, San Diego, California, USA, p 26-31, 1998.

FRANKLIN, S. T.; NEWMAN, M. C.; NEWMAN, K. E.; MEEK, K. I. Immune parameters of dry cows fed mannan oligosaccharides and subsequent transfer of immunity to calves.

GREELEY, E.H., BALLAM, J.M., HARRISON, J. M., KEALY, R. D., LAWLER, D.F. AND M. SEGRE.. The influence of age and gender on the immune system: a longitudinal study in Labrador Retriever dogs. **Vet. Imm. Immunopath.** v. 82; p. 57-71. 2001

GREELEY, E.H., SPITZNAGEL, E., LAWLER, D.F., KEALY, R.D. AND M. SEGRE.. Modulation of canine immunosenescence by life-long caloric restriction. **Vet. Imm. Immunopath.** v. 111, p. 287-299. 2006

GRIMBLE, R. F. Immunonutrition. **Current Opinion Gastroenterology**. v. 21, p. 216-22, 2005.

GROSSMANN, A., MAGGIO-PRICE, L., JINNEMAN, J. C., WOLF, N. S. AND P. S RABINOVITCH. The effect of long-term caloric restriction on function of T-cell subsets in old mice. **Cell Immunol.** v. 131, p. 191-204. 1990.

HALL, J.A.. Interactions of Nutrition and Immunology. in Canine and Feline Nutritional Immunology, **16th Annual Veterinary Medical Forum, American College of Veterinary Internal Medicine**, San Diego, California, USA. P. 6-11. 1998

HAYEK M. G., KEARNS R. J., TUREK J. J., MEYDANI M., BURR J. R., ALEXANDER S. K. AND G. A. REINHART. Influence of Dietary Omega 6:3 Fatty Acid Ratio on the Immune Response of Young and old Fox Terriers and Labrador Retrievers. in Canine and Feline Nutritional Immunology, **16th Annual Veterinary Medical Forum, American College of Veterinary Internal Medicine**, San Diego, California, USA. P. 16-19, 1998.

KHIL, J. **The effect of pre- and probiotics and components of beef on colon cancer risk in rats.** United States - Minnesota, University of Minnesota. 2001, 151 p.

KLIS, F. M.; BOORSMA, A.; DE GROOT, P. W. J. Cell wall construction in *Saccharomyces*

KOURNIKAKIS, B.; MANDEVILLE, R.; BROUSSEAU, P.; OSTROFF, G. Anthrax-protective effects of yeast beta 1,3 glucans. **Medscape General Medicine**, v. 5, n. 1, 2003.

KURITA-OCHIAI T., AMANO S., FUKUSHIMA K. AND K. OCHIAI. Cellular events involved in butyric acid-induced T cell apoptosis. **Journal Immunology.** v. 171, p. 3576-3584. 2003.

LEHNE, G.; HANEBERG, B.; GAUSTAD, P.; JOHANSEN, P. W.; PREUS, H.; ABRAHAMSEN, T. G. Oral administration of a new soluble branched  $\beta$ -1,3-D-glucan is well tolerated and can lead to increased salivary concentrations of immunoglobulin A in healthy volunteers. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 143, p. 65-69, 2005.

LESSARD M., YANG W. C., ELLIOTT G.S., DESLAURIERS N., BRISSON G.J., VAN VLEET J.F. AND R.D. SCHULTZ. Suppressive effect of serum from pigs and dogs fed a diet deficient in vitamin E and selenium on lymphocyte proliferation. **Vet. Res.** v. 24, p. 291-303. 1993.

LOTEM, J.; SACHS, L. Hematopoietic cytokines inhibit apoptosis induced by transforming growth factor  $\beta$ 1 and cancer chemotherapy compounds in myeloid leukemic cells. **Blood**, v. 80, n. 7, p. 1750-1757, 1992.

LOWRY, V. K.; FARNELL, M. B.; FERRO, P. J.; SWAGGERTY, C. L.; BAHL, A.; KOGUT, M. H. Purified  $\beta$ -glucan as an abiotic feed additive up-regulates the innate immune response in immature chickens against *Salmonella enterica* serovar *Enteritidis*. **International Journal of Food Microbiology**, v. 98, p. 309-318, 2005.

MAKELAINEN, H.; ANTTILA, H.; SIHVONEN, J.; HIETANEN, R. M.; TAHVONEN, R.; SALMINEN, E.; MIKOLA, M.; SONTAG-STROHM, T. The effect of  $\beta$ -glucan on the glycemic and insulin index. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 61, p. 779-785, 2007.

MCKAY, D. M.; PERDUE, M. H. Intestinal epithelial function: the case for immunophysiological regulations. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 38, n. 8, p. 1377-1387, 1993.

MEDZHITOV, R. AND C. JANEWAY JR. Innate immunity, New Engl. **Journal Medicine.** v. 343, p. 338-344. 2000.

MIDDELBOS, I. S.; GODOY, M. R.; FASTINGER, N. D.; FAHEY, G. C. A dose-response evaluation of spray-dried yeast cell wall supplementation of diets fed to adult dogs: Effects on nutrient digestibility, immune indices, and fecal microbial populations. **Journal of Animal Science**, v. 85, n. 11, p. 3022-3032, 2007.

MODAK, S.; KOEHNE, G.; VICKERS, A.; O'REILLY, R. J.; CHEUNG, N. K. V. Rituximab therapy of lymphoma is enhanced by orally administered (1→3),(1→4)-d-β-glucan. **Leukemia Research**, v. 29, p. 679-683, 2005.

MURPHY, E. A.; DAVIS, J. M.; BROWN, A. S.; CARMICHAEL, M. D.; CARSON, J. A.; VAN ROOIJEN, N.; GHAFAR, A.; MAYER, E. P. Benefits of oat β-glucan on respiratory infection following exercise stress: role of lung macrophages. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 294, p. R1593-R1599, 2008.

NOVAK M. AND V. VETVICKA. Glucans as biological response modifiers. **Endo Metab. Immun. Disorders**, v. 9, p. 67-75. 2009.

PRASAD, A.S. Zinc and immunity. **Mol. Cell Biochem.** v.188, p. 63. 1998.

QI, C.; CAI, Y.; GUNN, L.; DING, C.; LI, B.; KLOECKER, G.; QIAN, K.; VASILAKOS, J.; SAIJO, REDMOND H.P., SHOU J., KELLY C.J., SCHREIBER S., MILLER E., LEON P. AND J. M. DALY. Immunosuppressive mechanisms in protein-calorie malnutrition. **Surgery**. v.110: p.311-317. 1991.

RICE, P. J.; ADAMS, E. L.; OZMENT-SKELTON, T.; GONZALEZ, A. J.; GOLDMAN, M. P.; LOCKHART, B. E.; BARKER, L. A.; BREUEL, K. F.; DEPONTI, W. K.; KALBFLEISCH, J. H.; ENSLEY, H. E.; BROWN, G. D.; GORDON, S.; WILLIAMS, D. L. Oral delivery and gastrointestinal absorption of soluble glucans stimulate increased resistance to infectious challenge. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 314, n. 3, p. 1079-1086, 2005.

SANDVICK, A.; WANG, Y. Y.; MORTON, H. C.; AASEN, A. O.; WANG, J. E.; JOHANSEN, F. E. Oral and systemic administration of β-glucans protects against lipopolysaccharide-induced shock and organ injury in rats. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 148, p. 168-177, 2007.

SRINIVASAN, A.; NI, W.; TIZARD, I. Specificity and prevalence of natural bovine antimannan antibodies. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 6, n. 6, p. 946-952, 1999.

SWANSON, K. S.; GRIESHOP, C. M.; FLICKINGER, E. A.; BAUER, L. L.; HEALY, H. P.; DAWSON, K. A.; MERCHEN, N. R.; FAHEY JUNIOR, G. C. Supplemental fructooligosaccharides and mannanoligosaccharides influence immune function, ileal and total tract nutrient digestibilities, microbial populations and concentration of protein catabolites in the large bowel of dogs. **Journal of Nutrition**, v. 132, p. 980-989, 2002.

TADA, R.; ADACHI, I.; ISHIBASHI, K. I.; TSUBAKI, K.; OHNO, N. Binding capacity of barley β-D-glucan to the β-glucan recognition molecule dectin-1. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, p. 1442-1450, 2008.

TALATI, R.; BAKER, W. L.; PABILONIA, M. S.; WHITE, C. M.; COLEMAN, C. I. The effects of dietary supplementation of chitosan and galacto-mannan-oligosaccharide on serum parameters and the insulin-like growth factor-1 mRNA expression in early-weaned pigs. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 28, p. 430-441, 2005.

TAPOLA, N.; KARVONEN, H.; NISKANEN, L.; MIKOLA, M.; SARKKINEN, E. Glycemic responses of oat bran products in type 2 diabetic patients. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v. 15, p. 255-261, 2005.

TIZARD, I. R. 2002. **Imunologia Veterinaria - Uma Introdução**. 6ª ed., São Paulo: Editora Roca. 520 p.

TZIANABOS, A. O.; KASPER, D. L. Role of T cells in abscess formation. **Current Opinion in Microbiology**, v. 5, p. 92-96, 2002.

YITBAREK, A.; ECHEVERRY, H.; BRADY, J.; HERNADEZ-DORIA, J.; CAMELO-JAIMES, G.; SHARIF, S.; GUENTER, W.; HOUSE, J. D.; RODRIGUEZ-LECOMPTE, J. C. Innate immune response to yeast-derived carbohydrates in broiler chickens fed organic diets and challenged with *Clostridium perfringens*. **Poultry Science**, v. 91, p. 1105-1112, 2012.

YUN, C. H.; ESTRADA, A.; VAN KESSEL, A.; GAJADHAR, A. A.; REDMOND, M. J.; LAARVELD, B.  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3, 1 $\rightarrow$ 4) oat glucan enhances resistance to *Eimeria vermiformis* infection in immunosuppressed mice. **International Journal for Parasitology**, v. 27, n. 3, p. 329-337, 1997.

YUN, C. H.; ESTRADA, A.; VAN KESSEL, A.; PARK, B. C.; LAARVELD, B.  $\beta$ -glucan, extracted from oat, enhances disease resistance against bacterial and parasitic infections. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, v. 35, p. 67-75, 2003.