

Influência da nutrição sobre o sistema imune intestinal

Influence of nutrition on the intestinal immune system

Fernanda Carrilho Pinto da Fonseca¹
Célia Lopes da Costa²

¹ Especialista em Terapia Nutricional.
Instituto de Nutrição. Universidade do
Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro,
RJ, Brasil.

² Doutora em Fisiopatologia –
Departamento de Nutrição Aplicada.
Instituto de Nutrição. Universidade do
Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro,
RJ, Brasil.

* Correspondência / *Correspondence*
Célia Lopes da Costa
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Instituto de Nutrição
Rua São Francisco Xavier, 524 - 12º andar,
Bloco D, sala 12023
20559-900 - Rio de Janeiro/ RJ - Brasil
E-mail: clcnut@terra.com.br

Resumo

Há muito tempo o intestino deixou de ser reconhecido apenas como um órgão de digestão e absorção para assumir seu importante papel imunológico. A função imune do intestino depende de três componentes: barreira intestinal, sistema imune associado ao tecido linfóide (GALT, plasmócitos, linfócitos, imunoglobulina A) e microflora intestinal. O objetivo da presente revisão bibliográfica é apresentar como a nutrição pode influenciar o sistema imune intestinal, destacando a participação de nutrientes específicos. Mudanças na largura das microvilosidades, vilosidades e altura são importantes indicadores das mudanças induzidas pelo jejum. A nutrição parenteral está associada a mudanças morfológicas, translocação bacteriana, perda de barreira e diminuição da expressão de MAdCAM-1. Entretanto, as fórmulas enterais renovam as células do GALT. A microbiota intestinal é um importante estimulador do sistema imune. As bactérias probióticas ocupam os receptores de ligação na mucosa intestinal, formando um tipo de barreira física às bactérias patogênicas. As fibras prebióticas aumentam o número de linfócitos e leucócitos no GALT, e os simbióticos promovem aumento de IgA e das células *natural killer*. Em suma, estudos recentes demonstraram a grande influência da nutrição no sistema imune intestinal e como o intestino deve ser lembrado como um órgão imunológico. Mais estudos, especialmente em humanos, são necessários para um melhor entendimento desses mecanismos.

Palavras-chave: Imunidade intestinal. Nutrição enteral. Nutrição parenteral. Ácido graxo ômega 3. Prebióticos. Probióticos.

Abstract

The intestines are no longer considered as merely an organ of digestion and absorption to take their important immunological role. The intestinal immune function depends on three components: the intestinal barrier, the immune system associated with the lymphoid tissue (GALT, plasma cells, lymphocytes, immunoglobulin A) and intestinal microflora. This review aims to present how nutrition can influence the intestinal immune system, highlighting the involvement of specific nutrients. Changes in the width of the microvilli, villi and height are important indicators of the changes induced by fasting. Parenteral nutrition is associated with morphological changes, bacterial translocation, loss of barrier and decreased expression of MadCAM-1. However, enteral formulas renew GALT cells. The intestinal microbiota is an important stimulator of the immune system. Probiotic bacteria occupy the receptor binding in the intestinal mucosa, forming a kind of physical barrier to pathogenic bacteria. The prebiotic fibers increase the number of leukocytes and lymphocytes in the GALT, and the symbiotic ones increase IgA and natural killer cells. In brief, recent studies have demonstrated the great influence of nutrition on intestinal immune system and how the intestines should be remembered as an immunological organ. More studies, especially in humans, are needed for a better understanding of these mechanisms.

Key words: Intestinal immunity. Enteral nutrition. Parenteral nutrition. Omega 3 fatty acids. Prebiotics. Probiotics.

Introdução

Há muito tempo o intestino deixou de ser reconhecido apenas como um órgão de digestão e absorção, para assumir um importante papel imunológico por sua participação na defesa contra as agressões do meio externo (GUARNER, 2006). A mucosa intestinal fica exposta a uma ampla variedade de antígenos provenientes de alimentos, bactérias residentes e microorganismos invasores, e estes necessitam ser limitados

pela barreira mucosa que fornece a defesa imune a antígenos prejudiciais (WITTIG; ZEITZ, 2003).

A função imune do intestino depende de três componentes: a barreira intestinal, o sistema imune (tecido linfóide associado ao intestino - GALT, plasmócitos, linfócitos, imunoglobulinas) e a microflora (GUARNER, 2006).

O epitélio intestinal é considerado a barreira física para a absorção de antígenos

e a penetração de patógenos. Ao manter a integridade do epitélio com seus *tight junctions*, quantidades controladas de antígenos podem ser captadas por pinocitose e esta captação pode resultar em uma resposta fisiológica da liberação de imunoglobulina-A (Ig-A). Além disso, muco, peristaltismo e enzimas digestivas contribuem para a diminuição da exposição do antígeno ao lúmen intestinal (WALKER, 2002).

O GALT representa a maior massa de tecido linfóide no corpo humano, constituindo importante papel imunológico do hospedeiro (ISOLAURI et al., 2001). Está localizado em três compartimentos: estrutura organizada (placas de *Peyer* e linfonodos mesentéricos), onde as respostas imunes da mucosa inicial são induzidas, assim como lâmina própria e superfície epitelial, onde os linfócitos estão espalhados difusamente (GUARNER, 2006).

As placas de *Peyer* são células linfóides que contêm células T CD4 e CD8, plasmócitos, macrófagos e células dendríticas. Acima das placas estão células epiteliais especializadas conhecidas como células M, que promovem endocitose, transportam e liberam os antígenos do intestino, onde são apresentados às células T e B (SCHLEY; FIELD, 2002). A lâmina própria é local efetor do GALT mais difuso e é constituída por uma população de células T (especialmente células T CD4) e B, plasmócitos, mastócitos, macrófagos, vasos sanguíneos e linfáticos

(WITTIG; ZEITZ, 2003; MACDONALD, 2003).

Os plasmócitos são responsáveis por secretar Ig-A, que é resistente à proteólise intraluminal, e não ativa à resposta inflamatória e ao sistema complemento, o que torna esta imunoglobulina ideal para a proteção da superfície da mucosa. A Ig-A neutraliza as toxinas da superfície da mucosa, bloqueia a aderência da bactéria no epitélio e reduz a penetração invasiva de antígenos através da mucosa (BRANDTZAEG, 1995; THOREUX et al., 2007).

A microbiota intestinal regula vários aspectos do sistema imune inato e adaptativo, protegendo o hospedeiro de patógenos invasores. A colonização intestinal tem papel importante na estimulação do desenvolvimento do sistema imune, incluindo o GALT, síntese e secreção de Ig-A e geração da resposta da célula T *helper* (SHI; WALKER, 2004). Entretanto, o desequilíbrio de sua composição (disbiose) tem sido associado à susceptibilidade a infecções e desordens imunes, quando ocorre um predomínio das bactérias patogênicas sobre as bactérias benéficas (ALMEIDA et al., 2008; SANZ et al., 2008).

As múltiplas interações entre o epitélio, o GALT e os microorganismos intestinais estão constantemente remodelando o sistema imunológico local e sistêmico, e tem se estabelecido uma influência direta da nutrição neste processo. Pelo exposto, a manutenção da integridade do sistema

imune intestinal é fundamental para a proteção do organismo, assim como a avaliação dos fatores que podem influenciá-lo. Dessa forma, o objetivo da presente revisão bibliográfica é apresentar como a nutrição pode influenciar o sistema imune intestinal, destacando a participação de nutrientes específicos.

Método

A revisão foi realizada com base em artigos científicos de revistas indexadas. As publicações foram acessadas pelas bases de dados eletrônicas SciELO, LILACS e MEDLINE, selecionadas nos idiomas português e inglês, utilizando-se os descritores *gut immune*, *bowel immune*, *gut-associated lymphoid tissue*, *GALT*, *prebiotic*, *probiotic*, *synbiotics*, *omega 3 fatty acid*, *enteral nutrition* e *parenteral nutrition*. Como critério de inclusão, foram utilizados artigos publicados entre os anos de 1995 a 2009.

Efeito da Nutrição sobre o Sistema Imune Intestinal

O intestino é responsável por 17 a 25% do consumo de oxigênio de todo o corpo, portanto é um órgão metabolicamente dispendioso e extremamente afetado se a ingestão de nutrientes é diminuída ou completamente interrompida, ou seja, em casos de jejum ou nutrição parenteral (FERRARIS; CAREY, 2000). O jejum induz uma mudança significativa na massa da mucosa intestinal após 24 horas,

enquanto que a nutrição parenteral induz atrofia das vilosidades, apoptose de células epiteliais e alteração da permeabilidade da mucosa, além de propiciar translocação bacteriana e perda de barreira (BEYER, 2005). A partir deste princípio, a teoria de que a nutrição enteral é melhor do que a nutrição parenteral justifica seu uso sempre que possível (SUN et al., 2006).

Estudos experimentais demonstraram que a via e o tipo de nutrição afetam significativamente o GALT e o nível de Ig-A no trato gastrointestinal. Animais recebendo nutrição parenteral (para evitar a desnutrição letal), sem estimulação da nutrição enteral, diminuem a expressão de MAdCAM-1 (moléculas de adesão das células da mucosa-1) nas placas de *Peyer*, que são receptores expressos nas células endoteliais associadas ao intestino que têm a função de permitir o trânsito de leucócitos no compartimento imune da mucosa. Com a redução desta importante molécula na ordem de 50 a 60% nas placas de *Peyer*, a entrada dos linfócitos no GALT também está reduzida nos animais em nutrição parenteral. Simultaneamente, com a nutrição enteral observou-se que a razão das células T CD4/CD8 diminuiu de forma menos significativa de 2:1 para 1:1 (IKEDA et al., 2003; OGAWA et al., 2005; KANG; KUDSK, 2007). Estas alterações das células T ocorrem em associação com uma redução significativa na concentração de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 no intestino, que controlam a produção da Ig-A. Essas mudanças de citocinas afetam a

maturação dos linfócitos B para plasmócitos, que são responsáveis pela produção de imunoglobulinas (KUDSK, 2002; KANG; KUDSK, 2007). Além disso, a ausência de estimulação de alimentação enteral com alimentação parenteral altera o tamanho e a função do GALT, decorrente de baixos níveis de RNA mensageiro para IL-4 e IL-10, implicando redução da estimulação de Ig-A, com consequente comprometimento da imunidade da mucosa intestinal.

A expressão do receptor β da linfoxina (LT β R), presente na superfície das células do parênquima e estroma de órgãos linfóides, estimula o controle da produção de IL-4, a adesão de MAdCAM-1 e outros componentes do GALT, todos importantes para o aumento dos níveis de Ig-A e manutenção da defesa da mucosa (KANG et al., 2006). Kang e colaboradores (2007), em estudo experimental, identificaram que a nutrição enteral regula a expressão de LT β R e a ausência desta estimulação, associada ao uso da nutrição parenteral, prejudica sua expressão. Em poucas horas de ausência de nutrição enteral, foram observadas redução no RNAm de MAdCAM-1 e diminuição da expressão de MAdCAM-1 nas placas de *Peyer* em 24 a 48 horas, porém mudanças significativas já foram observadas em aproximadamente 8 horas. Após os três primeiros dias, ocorre diminuição progressiva nas células T e B nas placas de *Peyer* e lâmina própria, com diminuição simultânea nos níveis de Ig-A intestinal (KANG et al., 2007; GOMEZ et

al., 2007). Segundo esse estudo, a redução de MAdCAM-1 ocorre simultaneamente com a redução do número de linfócitos nas placas de *Peyer* e lâmina própria. Entretanto, segundo Ikeda e colaboradores (2003), o estímulo da nutrição enteral preserva Ig-A e a resistência bacteriana precoce, o que sugere a existência de mecanismos independentes de MAdCAM-1 para preservar a imunidade da mucosa.

De acordo com Janu e colaboradores (1997), em estudo experimental, ratos que receberam apenas nutrição parenteral durante cinco dias seguidos por quatro dias de alimentação com ração apresentaram diminuição de linfócitos no GALT, comparados com o grupo controle que recebeu a ração ou que não recebeu nutrição parenteral durante todo o período. Além disso, as placas de *Peyer* aumentaram após o primeiro dia de realimentação, retornando ao nível normal após 48 horas. Já a lâmina própria permaneceu significativamente reduzida após 24 horas de realimentação, mas também retornou ao normal após 48 horas. A razão CD4⁺/CD8⁺ na lâmina própria retornou ao normal somente após 72 horas de alimentação, porém houve redução das células T e B com a nutrição parenteral. Dessa forma, pode-se afirmar que o retorno da alimentação com a nutrição enteral após a administração da nutrição parenteral esteve associado com a rápida renovação das células do GALT, inicialmente nas placas de *Peyer* e posteriormente na lâmina própria.

Em 1995, Buchman e colaboradores, ao avaliarem oito indivíduos (quatro homens e quatro mulheres), observaram que a terapia nutricional parenteral não foi associada com a disfunção da resposta imune do intestino. Nesse estudo, a nutrição parenteral foi a via exclusiva de suporte nutricional durante 14 dias, seguidos por cinco dias de nutrição enteral com fórmula padrão ou suplementada com arginina e glutamina. As biópsias obtidas antes e após a administração e seguidas pela realimentação por via enteral mostraram que o número de células produtoras de Ig-A, Ig-M e Ig-G não foi afetado pela nutrição parenteral, assim como o número total de linfócitos e linfócitos CD3⁺ na lâmina própria do intestino.

De acordo com Jeejeebhoy (2001), a atrofia só foi observada quando a nutrição parenteral foi oferecida às crianças por alguns meses e sem alimentação via oral. Há dados limitados que indicam que, quando a nutrição parenteral total é usada em pacientes criticamente doentes ou quando utilizados há longo prazo (9 a 12 meses) em crianças com doença inflamatória intestinal, ocorre apenas uma pequena atrofia na mucosa, cerca de 10%. Além disso, Alpers & Stenson (1996) demonstraram que mudanças na mucosa intestinal não estão visíveis em humanos com privação de alimento, a não ser que a privação seja muito prolongada ou caracterizada pela desnutrição proteica.

Ação de nutrientes específicos sobre o Sistema Imune Intestinal

Diversas formulações dietéticas são conhecidas por modular a função imunológica de várias formas e afetar a resistência do hospedeiro às infecções. Apesar de fórmulas enterais contendo imunonutrientes terem grandes efeitos na imunidade, muitos pacientes não se beneficiam da nutrição enteral devido ao fato de apresentarem alterações no trato gastrointestinal, como obstrução ou hemorragia. Com isso, para prover imunonutrientes a estes pacientes criticamente doentes, fórmulas parenterais imunomoduladoras têm sido desenvolvidas (MAESHIMA et al., 2007).

Ácidos graxos Ômega 3

Em relação à imunidade intestinal, a nutrição parenteral com ácido graxo w-3 parece trazer algumas vantagens. A adição de 20% do total de calorias de óleo de peixe na nutrição parenteral não induziu a atrofia ou a disfunção do GALT. Contudo, é possível que soluções parenterais suplementadas com ácido graxo w-3, sem outros nutrientes que possuem efeitos tróficos na mucosa e no tecido linfóide, aumentem a atrofia e a disfunção do GALT (MAESHIMA et al., 2007). De acordo com Calder (2009), pouca atenção tem sido dada à influência dos ácidos graxos no tecido linfóide associado ao intestino.

De acordo com o estudo randomizado de Maeshima e colaboradores (2007), 50

ratos foram divididos em quatro grupos: os que receberam ração; nutrição parenteral livre de gordura; nutrição parenteral adicionado de óleo de peixe (rico em w-3) e nutrição parenteral adicionado de óleo de cártamo (rico em w-6). A solução parenteral era isocalórica e isoprotéica. Os grupos com a nutrição parenteral suplementada com óleo de peixe e cártamo receberam 20% do total das calorias proveniente dos lipídios. Após cinco dias de alimentação, observaram que o número de linfócitos das placas de *Peyer* e lâmina própria foram significativamente menores no grupo que recebeu nutrição parenteral, assim como os níveis de Ig-A intestinal, em relação ao grupo que recebeu ração. A adição de óleo de peixe na parenteral não exacerbou mudanças no GALT. No entanto, a administração de nutrição parenteral sem adição de lipídio pode ter efeitos deletérios sobre o GALT, porque o lipídio é um componente essencial na membrana celular e um precursor de vários mediadores.

Glutamina

A glutamina, aminoácido condicionalmente essencial e o principal combustível para o rápido retorno do sistema celular como o epitélio do trato gastrointestinal, tem sido estudada clinicamente nas vias enteral e parenteral. Entretanto, sua instabilidade em solução (principalmente com o calor da esterilização), limita sua disponibilidade comercial para o uso rotineiro. Em uso clínico, está disponível

em duas formas: glutamina livre ou a glutamina como uma parte do peptídeo sintético (L-alanil-L-glutamina ou glicil-L-glutamina). O dipeptídeo dissolve mais facilmente em solução e, portanto é mais utilizado (HERMSEN et al., 2009).

Foi observado que a glutamina promove a manutenção do GALT durante a nutrição parenteral, porém o mesmo não ocorreu mediante a nutrição enteral. A ausência de nutrição direta do lúmen intestinal para a mucosa e a ausência de glutamina na solução da nutrição parenteral diminuem a liberação de neuropeptídeos e aumentam a apoptose de linfócitos no GALT, contribuindo para o comprometimento da imunidade intestinal (MAESHIMA et al., 2007).

Entretanto, de acordo com o estudo de Hulsewé e colaboradores (2004), 23 pacientes com depleção nutricional foram randomizados: um grupo recebeu nutrição parenteral total enriquecida com glutamina durante oito a 10 dias, e o outro, uma solução isoprotéica. Não foi observada mudança significativa na permeabilidade intestinal e na morfologia da mucosa intestinal (incluindo proliferação e marcadores linfocitários), concluindo que a nutrição parenteral total enriquecida não resultou na melhora da morfologia intestinal e função da barreira intestinal.

Prebióticos

A presença da microbiota intestinal é necessária para alcançar a função imune,

incluindo a produção de anticorpos, o desenvolvimento e persistência da tolerância oral a antígenos dos alimentos e a formação de centros germinativos nos folículos linfóides. Desta forma, os prebióticos (oligossacarídeos não digeríveis, como frutanos do tipo inulina, galacto-oligossacarídeos e fruto-oligossacarídeos) beneficiam a simbiose entre o hospedeiro e a flora, modulando várias propriedades do sistema imunológico (WALTZ, 2005). Segundo Kolida (2002), para um ingrediente alimentar ser classificado como um prebiótico, deve preencher os seguintes critérios: não ser hidrolisado nem absorvido na parte superior do trato gastrointestinal; ser seletivamente fermentado por um ou um número limitado de bactérias comensais benéficas do cólon, como por exemplo, bifidobactérias e os lactobacilos, que são estimulados a crescer e/ou se tornar metabolicamente ativados; e devem ser capazes de alterar a microflora colônica no sentido de uma composição mais saudável.

De acordo com Schley & Field (2002), estudos indicam que fibras prebióticas (oligofrutose) aumentam o número de linfócitos e leucócitos no GALT. Guigoz e colaboradores (2002), ao oferecerem 4g de fruto-oligossacarídeo (FOS) por dia durante três semanas para idosos, observaram aumento significativo na contagem total de linfócitos CD4 e CD8 na mucosa intestinal em relação ao grupo controle.

Nakamura e colaboradores (2004), em estudo realizado com seis filhotes de ratos, avaliaram o impacto da administração de 50g de oligofrutose/Kg ração e observaram que a expressão da secreção de Ig-A, assim como sua concentração no tecido, foram elevadas, e sua secreção nas células das placas de *Peyer* também foi aumentada.

Probióticos

Os probióticos são alimentos suplementados com microrganismos vivos e que, quando consumidos regularmente em quantidades suficientes, produzem efeitos benéficos relacionados à melhoria no equilíbrio da microbiota intestinal. Os principais alvos dos probióticos são a mucosa intestinal e sua microbiota, onde as bactérias probióticas ocupam os sítios de ligação (receptores ou pontos de ligação) na mucosa intestinal, formando um tipo de barreira física às bactérias patogênicas. Essas bactérias não conseguem se ligar a esses receptores e, conseqüentemente, são excluídas por competição (VARAVALLO; THOMÉ; TESHIMA, 2008).

De acordo com Shi & Walker (2004) e Matsuzaki & Chin (2000), há outros mecanismos relacionados aos probióticos: regulação da produção de citocinas, aumento da liberação da secreção de Ig-A, produção de agentes antibactericidas conhecidos como bacteriocinas e aumento da junção entre as células para prevenir a invasão de bactérias intracelulares.

Mack e colaboradores (1999) demonstraram que os *Lactobacillus plantarum* 299v e *Lactobacillus rhamnosus* GG estimularam o aumento da regulação de genes em células caliciformes da mucosa intestinal. Além disso, o efeito desses probióticos na ativação e secreção de muco no intestino foi diretamente relacionado com a inibição e aderência da *Escherichia coli* patogênica, assim como dos danos no trato intestinal *in vitro* (WALKER, 2008).

Em estudo experimental em ratos com infecção intestinal realizado por Shen e colaboradores (2006), investigou-se a influência da nutrição enteral, parenteral e probióticos no sistema imune intestinal. Os ratos foram divididos em três grupos: nutrição parenteral, nutrição parenteral + nutrição enteral e nutrição parenteral + enteral + probiótico, sendo a nutrição enteral e a administração de probióticos (1×10^8 cfu/mL) via jejunostomia. Nesse estudo, foi observado que a quantidade de espécies de bactérias do intestino no grupo que recebeu nutrição enteral e probiótico foi maior que a do grupo que recebeu a administração de nutrição parenteral. Além disso, a expressão de Ig-A nos grupos que receberam nutrição enteral e probiótico aumentou significativamente, ao se comparar com o grupo que recebeu nutrição parenteral. A translocação bacteriana foi significativamente reduzida no grupo que recebeu probiótico e nutrição enteral, comparados ao grupo com administração de nutrição parenteral. Sugeriu-se que o mecanismo pelo qual a

nutrição enteral com o probiótico melhora a barreira intestinal mediante infecção é pela inibição do crescimento de patógenos e pela correção do desequilíbrio da microflora, com aumento da expressão de Ig-A, fortalecendo a junção entre as células epiteliais e o sistema imune local do intestino e reduzindo a translocação bacteriana.

Simbióticos

A combinação de probiótico e prebiótico denomina-se simbiótico. Evidência atual parece demonstrar que o uso de simbiótico é capaz de otimizar os resultados em relação aos probióticos em termos de imunomodulação e controle bioecológico intestinal. Neste sentido, propõe-se que os efeitos clínicos de um único probiótico seriam menores que os múltiplos probióticos, que por sua vez seriam inferiores aos efeitos obtidos de um simples simbiótico (probiótico + prebiótico) e de uma mistura simbiótica de múltiplos probióticos e prebióticos (VARAVALLO; THOMÉ; TESHIMA, 2008).

Roller e colaboradores (2004), em estudo experimental, ao avaliarem o efeito da combinação do suplemento de *Lactobacillus rhamnosus* GG e *Bifidobacterium lactis* Bb12 com inulina enriquecida com oligofrutose durante quatro semanas, observaram aumento da secreção de Ig-A, assim como aumento das atividades das células *natural killer*.

Conclusão

O intestino não é apenas um órgão de digestão e absorção, mas também assume importante função no sistema imunológico. A nutrição é reconhecida por modular e melhorar a resposta imune neste local. De acordo com o que foi exposto na presente revisão, pode-se observar que o jejum provoca mudanças na superfície intestinal e que a nutrição parenteral promove mudanças negativas na estrutura e função da mucosa, porém em humanos essas mudanças não foram observadas. Em contrapartida, a nutrição enteral promove a manutenção ou o restabelecimento da mucosa intestinal poucas horas após sua administração.

Quando se trata da utilização de nutrientes específicos, não foi observado

efeito significativo do ácido graxo ômega 3 e da glutamina sobre o sistema imune intestinal, especialmente na nutrição parenteral. Com relação aos prebióticos, há evidência de que podem modular várias propriedades do sistema imunológico, incluindo o GALT. Os probióticos podem atuar no sistema imune humoral, inato e celular. Entretanto, a utilização combinada de pré e próbiótico parece ser mais benéfica do que em separado.

Em suma, observou-se a grande influência da nutrição no sistema imune intestinal e como o intestino deve ser lembrado como um órgão imunológico. Entretanto, mais estudos, sobretudo em humanos, são necessários para a maior certificação dos benefícios da nutrição sobre o sistema imune intestinal e maior segurança para sua utilização na prática clínica.

Referências

- ALMEIDA, L.B. et al. Disbiose intestinal. *Rev Bras Nutr Clin*, v.24, n.1, p.58-65, 2008.
- ALPERS, D.H. Enteral feeding and gut atrophy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, v. 5, n.6, p.679-683, 2002.
- BEYER, P. Digestão, absorção, transporte e excreção de nutrientes. In: MAHAN, L., ESCOTT-STUMP Sylvia. Krause: *Alimentos, nutrição & dietoterapia*. 11ed. São Paulo:Roca, 2005. Cap1, p. 9-11,
- BRANDTZAEG, P. Molecular and cellular aspects of the secretory immunoglobulin system. *APMIS*, v. 103, n.1, p.1-19, 1995.
- BUCHMAN, A.L et al. Intestinal immune function is unaffected by parenteral nutrition in man. *J Am Coll Nutr*, v. 14, n.6, p.656-661, 1995.
- CALDER, P.C. Fatty acids and immune function: relevance to inflammatory bowel diseases. *Int Rev Immunol*, v. 28, n.6, p.506-534, 2009.
- FERRARIS, R.; CAREY, H. Intestinal transport during fasting and malnutrition. *Annu Rev Nutr*, v.20, p.195-219, 2000.
- GOMEZ, F. E. et al. Parenteral nutrition and fasting reduces mucosal addressin cellular adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) Mrna in Peyer's Patches of Mice. *JPEN*, v.31, n.1, p. 47-52, 2007.
- GUARNER, F. Enteric flora in health and disease. *Digestion*, v.73, n.1, p.5-12, 2006.
- GUIGOZ, Y. et al. Effects of oligosaccharide on the faecal flora and non-specific immune system in elderly people. *Nutrition Research*, v.22, n.1, p. 13-25, 2002.

- HERMSEN, J.L.; SANO, Y.; KUDSK, K.A. Food fight: parenteral nutrition, enteral stimulation and gut-derived mucosal immunity. *Langenbeck's Arch Surg*, v.394, n.1, p.17-30, 2009.
- HULSEWÉ, K.W. et al. Does glutamine-enriched parenteral nutrition really affect intestinal morphology and gut permeability? *Clin Nutr*, v.23, n.5, p. 1217-25, 2004.
- IKEDA, S et al. Enteral Feeding preserves mucosal immunity despite in vivo MAdCAM-1 blockade of lymphocyte homing. *Ann Surg*, v.237, n.5, p.677-685, 2003.
- ISOLAURI, E et al. Probiotics: effects on immunity. *American Journal Clinical Nutrition*, v.73, n.2, p.444-450, 2001.
- JANU, P. et al. Recovery of gut-associated lymphoid tissue and upper respiratory tract immunity after parenteral nutrition. *Ann Surg*, v.225, n.6, p.707-15, 1997.
- JEEJEEBHOY, K.N. Total parenteral nutrition: potion or poison? *Am J Nutr*, v.74, n.2, p.160-3, 2001.
- KANG, W. et al. Parenteral Nutrition impairs gut-associated lymphoid tissue and mucosal immunity by reducing lymphotoxin β receptor expression. *Ann Surg*, v.244, n.3, p.392-399, 2006.
- KANG, W.; KUDSK, K. Is there evidence that the gut contributes to mucosal immunity in humans? *JPEN*, v.31, n.3, p.246-258, 2007.
- KOLIDA, S; TUOHY K.; GINSON GR. Prebiotics effects of inulin and oligofructose. *Br Journal Nutr*, v.87, p. S193-S197, 2002
- KUDSK, K.A. Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *Am J Surg*, v.183, n.4, p.390-8, 2002.
- MACDONALD, T.T. The mucosal immunity system. *Parasite Immunol*, v.25, n.5, p. 235-246, 2003.
- MACK, D. R. et al. Probiotics inhibit enteropathogenic E. coli adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol*, v.276, p.941-950, 1999.
- MAESHIMA, Yoshinori et al. Influence of adding fish oil to parenteral nutrition on gut-associated lymphoid tissue. *JPEN*, v.31, n.5, p.416-422, 2007.
- MATSUZAKI, T.; CHIN, J. Modulating immune responses with probiotic bacteria. *Immunology and cell biology*, v.78, p.67-73, 2000.
- NAKAMURA, Y. et al. Dietary fructooligosaccharides up-regulate immunoglobulin A response and polymeric immunoglobulin receptor expression in intestines of infant mice. *Clin Exp Immunol*, v.137, n.1, p.52-58, 2004.
- OGAWA, H. et al. Mechanisms of MAdCAM-1 gene expression in human intestinal microvascular endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, v.288, n.2, p.272-281, 2005.
- ROLLER, M.; RECHKEMMER, G.; WALTZ, B. Prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics Lactobacillus rhamnosus and Bifidobacterium lactis modulates intestinal immune functions in rats. *Nutritional immunology-research communication*, v. 134, p.153-156, 2004.
- SANZ, Y.; SANTACRUZ, A.; DE PALMA, G. Insights into the roles of gut microbes in obesity. *Interdiscip perspect infect dis*, v.2008, n.2008, p. 1-9, 2008.
- SCHLEY, P.D.; FIELD C.J. The immune-enhancing effects of dietary fibers and prebiotics. *Br J Nutr*, v.87, p.221-230, 2002.
- SHEN, T.Y. et al. Influences of enteral nutrition combined with probiotics on gut microflora and barrier function of rats with abdominal infection. *World J Gastroenterol*, v.12, p.4352-4358, 2006.
- SUN, X., et al. Impact of caloric intake of parenteral nutrition-associated intestinal morphology and mucosal barrier function. *JPEN*, v.30, n.6, p.474-479, 2006.
- THOREUX, K.; OWEN, R.; SCHMUKER D.L. Functional Foods, mucosal immunity

and aging: effect of probiotics on intestinal immunity in young and old rats. *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology*, p.458-465, 2007.

VARAVALLO, M.A.; THOMÉ, J.N.; TESHIMA, E. Aplicação de bactérias probióticas para profilaxia e tratamento de doenças gastrointestinais, *Semina: Ciências biológicas e da saúde*, v.29, n.1, p.83-104, 2008.

WALKER, W.A. Development of the intestinal mucosal barrier. *JPGN*, v.34, p.S33-39, 2002.

WALKER, W.A. Mechanisms of action of probiotics. *Clin Infect Dis*, v.46, p.S87-91, 2008.

WALTZ, B.; GIRRBACH, S.; ROLLER, M. Inulin, oligofructose and immunomodulation. *Br J Nutr*, v.93, p.S49-S55, 2005.

WITTIG, B.M.; ZEITZ Martin. The gut as an organ of immunology. *Int J Colorectal Dis*, v.18, n.3, p.181-187, 2003.