

Relação entre imunossupressão e coccidiose clínica em frangos de corte criados comercialmente*

Relationship between immunosuppression and clinical coccidiosis in broiler chicks commercially raised

Veranice Galha**
Eduardo Fernandes Bondan***
Maria Anete Lallo***

Resumo

Frangos de corte criados comercialmente estão expostos a vários fatores que podem comprometer a competência do sistema imune, tornando-os suscetíveis à infecção por coccídias. A coccidiose provoca no hospedeiro a ativação das respostas imunes humoral e celular, sendo esta última a responsável pela proteção contra a coccidiose. A presente revisão tem por objetivo descrever a dinâmica da resposta imune de aves frente à coccidiose e evidenciar os principais fatores imunossupressores que podem estar presentes em criações comerciais de frangos de corte.

Palavras-chave: Coccidiose; Frangos de corte; Imunossupressão

Abstract

Broiler chicks commercially raised are exposed to a number of factors which may compromise the competence of the immune system, possibly increasing susceptibility to coccidia infection. Coccidiosis causes the activation of both humoral and cellular immune responses, the latter being responsible for the protection against coccidiosis. The present review focuses the dynamics of the avian immune response against coccidiosis and describes the major immunosuppressive factors which may be present in broiler chicken commercial breedings.

Key words: Coccidiosis; Broiler chicks; Immunosuppression

Introdução

A coccidiose em aves é uma doença intestinal causada por protozoários de várias espécies do gênero *Eimeria*. Refere-se a uma doença cosmopolita que atinge frangos de corte, galinhas poedeiras e matrizes. Estes parasitas intracelulares multiplicam-se no intestino, causando destruição tecidual e prejudicando a digestão e a absorção dos alimentos, o que resulta em diarreia aquosa e até hemorrágica. Ao mesmo tempo, ocorre o comprometimento da absorção de água, fato que determina desidratação²⁰.

O ciclo de vida altamente multiplicativo e a alta resistência dos oocistos possibilitam a fácil disseminação e persistência da doença na avicultura²⁶. É uma doença típica de animais jovens, já que, após uma primeira exposição ao agente, a imunidade se desenvolve rapidamente, protegendo a ave contra infecções futuras. Infelizmente, não existe imunidade cruzada entre as espécies de *Eimeria* nas aves e surtos posteriores podem ocorrer por espécies diferentes. Infecção mista, causada por mais de uma espécie de *Eimeria* e acometendo simultaneamente no mesmo hospedeiro, também pode ocorrer. A coccidiose pode ainda facilitar a instalação de

outras doenças, pois os tecidos intestinais danificados e as mudanças nas funções do trato intestinal causadas por ela podem quebrar as barreiras naturais de defesa e permitir a colonização por vários agentes patogênicos, tais como *Clostridium perfringens* ou *Salmonella typhimurium*^{3,20}.

Por sua vez, fatores imunossupressivos podem agir em conjunto com a coccidiose, aumentando a suscetibilidade das aves a outros patógenos e possibilitando a ocorrência de doenças mais severas. Certos agentes patogênicos e algumas viroses comuns em aves podem afetar de modo negativo a resposta imune contra a coccidiose, resultando em maior duração da infecção e em maior disseminação de oocistos²⁰. A interação de coccidia com outros agentes patogênicos resulta em efeitos patológicos maiores no hospedeiro²⁶.

A coccidiose aviária é considerada como uma das mais importantes doenças na indústria avícola, com grandes perdas em escala mundial, que incluem custos com medicação profilática estimados em 1,5 bilhões de dólares ao ano. Embora o uso de drogas coccidiostáticas seja eficiente no controle da doença, o aparecimento de resistência das coccídias a essas drogas limita

* Trabalho de Dissertação de Mestrado em Imunopatologia Veterinária, Universidade Paulista (UNIP), 2006.

** Mestre em Imunopatologia Veterinária pela UNIP. E-mail: veraana@uol.com.br

*** Professores Titulares de Fisiologia Animal da UNIP.

o seu uso na eliminação da doença nas granjas comerciais. Assim, a coccidiose se mantém como a mais custosa e a mais comum doença da produção avícola, a despeito dos avanços na quimioterapia, na nutrição, no manejo e na genética⁷. Além disto, as vacinas contra a coccidiose aviária produzidas até o momento têm sucesso limitado. Nos frangos de corte, raramente são utilizadas, pois induzem a infecções leves com efeitos sobre o ganho de peso, a conversão alimentar e a pigmentação da pele²⁰.

Devido ao complexo ciclo de vida que o parasita desenvolve dentro do hospedeiro, a resposta imune é também bastante complexa, envolvendo imunidade mediada por células, produção de anticorpos e de citocinas. Embora ocorra produção de anticorpos, estes parecem não serem relevantes na proteção contra a doença, pois aves com agamoglubulinemia ou bursectomizadas, que produzem pouco ou nenhum anticorpo, tornam-se resistentes à reinfeção por coccídias. Evidências crescentes demonstram que a imunidade mediada por células desempenha o papel principal na resistência contra a coccidiose, incluindo tanto a ativação não-específica de linfócitos, macrófagos e células *natural killer* (NK), como a ativação de células T antígeno-específicas. Células T residentes no tecido linfóide associado ao intestino são consideradas os principais efetores da resposta imune primária e secundária e parecem responder tanto por ataque direto às células parasitadas quanto por produção de citocinas¹⁸.

Vários são os fatores que podem estar presentes em uma criação comercial de frangos de corte e que, potencialmente, podem interferir com a imunidade, favorecendo a coccidiose. Entre eles, destacam-se o estresse, as deficiências de nutrientes, os agentes virais e as micotoxinas, os quais podem determinar estado imunossupressivo nas aves¹⁶. Neste sentido, o objetivo da presente revisão de literatura foi descrever a dinâmica da resposta imune na coccidiose clínica, assim como apontar as principais causas de imunossupressão em frangos de corte criados comercialmente.

Revisão da literatura

Imunidade na coccidiose

As aves infectadas por coccídias desenvolvem uma sólida imunidade que as protege contra infecções posteriores. A imunidade desenvolvida não previne a invasão das células pelos esquizontes, mas impede o desenvolvimento dos esquizontes em seu interior¹⁸.

A principal forma de imunidade envolvida nessa proteção é a celular, realizada principalmente por células T residentes no tecido linfóide associado ao intestino (GALT). As citocinas têm uma função importante como reguladora da resposta imune, enquanto a imunidade humoral exerce um papel menos relevante na proteção contra coccídias. Os linfócitos T parecem responder à coccidiose tanto pela produção de citocinas como por ataque citotóxico direto nas células afetadas¹.

Outro indicativo da importância das células T na imunidade adquirida contra a coccidiose em aves é o uso, em

experimentos, de drogas imunossupressoras como a ciclosporina e a dexametasona, que causam a depleção de células T e da resposta imune celular, sem afetar as células B. A ciclosporina A ministrada antes da inoculação primária de oocistos aumenta a suscetibilidade à coccidiose e, quando ministrada anteriormente a uma infecção secundária, elimina completamente a imunidade protetora. Do mesmo modo, aves tratadas com dexametasona demonstram um aumento na suscetibilidade à infecção por *Eimeria*¹⁵.

Durante cada estágio do ciclo de vida, o parasita utiliza nichos diferentes dentro do hospedeiro, desde os espaços extracelulares das mucosas até as áreas intracelulares dos enterócitos e de outras células do epitélio. Na fase extracelular, o parasita é suscetível a anticorpos, complemento, citocinas, mediadores inflamatórios e à fagocitose. No interior da célula, o parasita é afetado pela atividade citotóxica e por mecanismos intracelulares de defesa, tais como pela produção de radicais livres e por enzimas¹.

A resposta imune contra a coccidiose nas aves ocorre nos tecidos linfóides associados ao intestino (GALT). Nas aves, os GALT são extensos e incluem a bursa de Fabricius, as tonsilas cecais, as placas de Peyer e os linfócitos agregados ao epitélio e à lâmina própria da parede do trato gastrointestinal³⁻⁴.

O GALT tem por função reconhecer antígenos e desencadear respostas efetoras. Entre seus constituintes encontram-se as células apresentadoras de antígenos, as imunorreguladoras e as efetoras. Os tecidos efetores da mucosa consistem principalmente em células T, predominantemente células T CD4+ de memória/efetoras, além de um número elevado de células B e plasmócitos, principalmente do isótipo imunoglobulina A (IgA). Células dendríticas e células M são reconhecidas como células apresentadoras de antígeno da mucosa intestinal³⁻⁴.

No interior da mucosa gastrintestinal, os linfócitos intestinais estão presentes em dois compartimentos anatômicos: epitélio e lâmina própria. Os linfócitos encontrados no epitélio são denominados linfócitos intra-epiteliais e os encontrados na lâmina própria, separada morfológicamente por uma membrana basal a partir do epitélio, são denominados de linfócitos da lâmina própria.

Outro tipo de célula encontrada no epitélio que exerce função efetora citotóxica é a célula NK. O GALT tem como funções gerais processar e apresentar antígenos, produzir anticorpos locais e ativar a imunidade mediada por células^{3,18}.

A ativação de células B pode ocorrer dentro do intestino, nos linfonodos e no baço. A ação dos anticorpos contra a *Eimeria* inclui opsonização, participação da citotoxicidade por meio da lise por complemento e prevenção da invasão pela imobilização e bloqueio das formas parasitárias extracelulares na superfície do epitélio. Todas estas atividades são dirigidas aos estágios extracelulares. Os anticorpos circulantes, específicos para vários estágios do parasita, são detectáveis dentro de uma semana após a inoculação dos oocistos, alcançando o nível máximo em um ou dois meses e, então, declinando, apesar de persistirem na circulação. Nos frangos, as imunoglobulinas

(Ig) predominantes nas secreções intestinais são as IgA e IgM, capazes de atravessar diretamente a superfície epitelial. Embora a IgG possa ser encontrada no intestino, acredita-se que seja derivada da circulação, pois ao atravessar as paredes dos vasos surge nos fluidos intestinais. Este processo é aumentado quando se desenvolve uma reação inflamatória com alterações na permeabilidade nas paredes dos vasos¹⁶.

A IgA pode atuar como um anticorpo secretório e possui a capacidade de se associar com uma proteína produzida pelas células epiteliais, o componente secretório. O complexo IgA-componente secretório é interiorizado em vesículas endocíticas, transportado através do citoplasma e exocitado para a superfície externa do epitélio. A principal função da IgA inclui a prevenção da entrada de antígenos ambientais no organismo. Os anticorpos secretórios podem se ligar à superfície dos patógenos e evitar, por bloqueio, a aderência destes ao epitélio. Apesar da ausência de anticorpos, frangos com agamoglobulinemia são resistentes à reinfeção por coccídias¹⁸.

A fenotipagem dos linfócitos intestinais dos frangos tem sido realizada utilizando-se anticorpos monoclonais e tais linfócitos parecem exibir marcadores homólogos aos murinos e humanos, apresentando-se como células CD3+, CD4+ e CD8+. O complexo peptídico CD3 é encontrado em associação com o receptor antígeno-específico de células T (TCR), caracterizado pelos heterodímeros $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$. As células T auxiliares CD4+ reconhecem antígenos restritos ao complexo principal de histocompatibilidade classe II (MHC-II) e as células T citotóxicas/supressoras CD8+ reconhecem antígenos restritos ao MHC classe I (MHC-I). Nos frangos, células T com TCR $\gamma\delta$ podem ser tanto CD4+ como CD8+. O papel das diferentes populações de células T na resposta imune contra as coccídias em aves parece ser diferente conforme a espécie de *Eimeria*¹.

Células exibindo marcadores para células NK também estão envolvidas na imunidade intestinal. A população destas células aumenta durante a infecção primária por coccídias. As células NK demonstram atividade citotóxica para uma variedade de células-alvo. Nos frangos, a atividade das células NK foi demonstrada no baço, no sangue periférico, no timo, na bursa e no intestino. A atividade das células NK aumenta com a idade e seu potencial citotóxico não fica completamente desenvolvido até a ave atingir seis de semanas de vida depois da eclosão. Supõe-se que as células NK são ativas na primeira linha de defesa do hospedeiro por causa da íntima proximidade com o intestino, no qual grande e variada quantidade de substâncias antigênicas é introduzida constantemente, sendo, assim, importantes na defesa local¹⁸.

Os macrófagos da mucosa intestinal fagocitam esporozoítos durante a infecção primária e secundária, porém sua atividade não parece aumentada nas aves imunizadas. São fontes de várias citocinas inflamatórias que podem modular a resposta imune celular¹.

Estudos recentes indicaram que os linfócitos intra-epiteliais intestinais medeiam a função dos efetores através da secreção de citocinas biologicamente ativas. Em frangos, as informações existentes sobre as citocinas produzidas

no intestino são limitadas. Tem sido descrita a secreção de interferon- γ (IFN- γ), de interleucina-15 (IL-15) e de fator crescimento transformante- β (TGF- β) em galinhas em resposta a coccídias. O TGF- β talvez possa ter um papel modulador no crescimento das vilosidades intestinais. O IFN- γ , uma citocina produzida por linfócitos ativados, está envolvido na diferenciação, maturação e proliferação de células hematopoiéticas e aumenta a imunidade não-específica contra tumores, assim como também para patógenos bacterianos, virais e parasitários. O IFN- γ de galinhas regula a resposta imune do hospedeiro, incluindo a ativação de linfócitos e o aumento da expressão de MHC classe II. O IFN- γ é uma citocina importante produzida na coccidiose em aves, ativando macrófagos, células T e células NK. Recentemente, identificou-se e relatou-se a presença de IL-15 no intestino de frangos. Embora sua função biológica permaneça desconhecida, um alto nível de expressão nos tecidos intestinais indica seu papel na resposta imune local contra patógenos¹⁸.

O fator de necrose tumoral- α (TNF- α) é uma citocina inflamatória secretada por macrófagos ativados. Sua atividade é detectada em aves infectadas. Aves com coccidiose tratadas com TNF- α têm aumento na perda de peso, enquanto aves tratadas com anticorpos policlonais para TNF- α reverterem tal perda, o que sugere que esta citocina possa ter um importante papel na fisiopatologia da coccidiose. Radicais livres, incluindo, espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico (NO), são também produzidos por macrófagos ativados e por outros leucócitos fagocíticos. Níveis plasmáticos aumentados de NO podem ser detectados seis dias após a infecção primária por *E. acervulina*, *E. maxima* e *E. tenella*, mas o aumento do nível não ocorre durante a infecção secundária¹.

As respostas imunes intestinais contra coccídias que conduzem a uma imunidade protetora envolvem o inter-relacionamento complexo de fatores solúveis, leucócitos, células epiteliais, células endoteliais e outros fatores fisiológicos dos tecidos linfóides associados ao intestino. As pesquisas sobre a imunidade contra a coccidiose demonstram que as respostas imunes às coccídias são extremamente complexas, envolvendo mecanismos efetores diferentes e dependendo do estágio de desenvolvimento do parasita¹⁸.

Fatores determinantes de imunossupressão

A imunossupressão deve ser considerada como um estado de disfunção temporária ou permanente da resposta imune em um dado organismo hospedeiro, sendo resultado de um dano sofrido pelo sistema imune deste. A consequência mais evidente do estado de imunossupressão é o aumento da suscetibilidade a doenças infecciosas e parasitárias. A influência exercida por fatores ambientais e de manejo sobre o funcionamento do sistema imune dos animais pode contribuir para o agravamento do estado de imunossupressão. Vários são os tipos de agentes imunossupressores que afetam aves e mamíferos, destacando-se vírus, toxinas microbianas, estado de deficiência de certos nutrientes e fatores indutores de estresse fisiológico^{10,21}.

Nutrição

A nutrição tem o poder de interferir na imunocompetência e, portanto, na resistência às doenças infecciosas. Tanto deficiências severas como crônicas dos nutrientes impedem a resposta imune e aumentam a suscetibilidade a doenças infecciosas, dada a contínua maturação do sistema imune, a alta razão de divisão celular e o grande número de cofatores enzimáticos requeridos para a resposta imune¹⁷.

As deficiências de certos nutrientes são particularmente deletérias para o sistema imune. Por exemplo, a deficiência de vitamina A reduz a resposta de anticorpos, causa depleção de linfócitos nos órgãos e tecidos linfóides e diminui o peso do timo e da bursa de Fabricius. Frangos deficientes em vitamina E e selênio têm menor desenvolvimento da bursa, do baço e do timo. Do ponto de vista prático, muitos nutrientes podem marcadamente modular a resposta imune e a resistência a doenças quando seus níveis na dieta variam para abaixo ou para cima do recomendado. Leucócitos requerem abundante disponibilidade de nutrientes, pois durante a resposta imune secretam grandes quantidades de citocinas como as interleucinas (IL) 1 e 6, as quais, por sua vez, mobilizam nutrientes de outros tecidos, especialmente músculos esqueléticos e ossos. Durante a resposta imune ocorre proliferação leucocitária, incluindo proliferação clonal de linfócitos, produção de anticorpos e citocinas e, na fase de resposta aguda, há grande necessidade de nutrientes para a síntese e liberação de proteínas da fase aguda do fígado, o que requer muita energia e disponibilidade de aminoácidos¹⁷.

Os efeitos da desnutrição sobre o sistema imune são complexos. Em geral, as deficiências nutricionais severas reduzem a função das células T, prejudicando, portanto, a resposta imune mediada por células, induzindo a atrofia tímica e a redução no nível de hormônios tímicos. O número de células T circulantes e das células encontradas nos tecidos linfóides decresce e as reações de hipersensibilidade tardia são reduzidas. O número de linfócitos B circulantes e daqueles encontrados nos tecidos linfóides permanece inalterado e as imunoglobulinas de todas as classes permanecem também normais. A desnutrição severa tem pouco efeito na função das células B. A desnutrição causa redução dos componentes do sistema complemento, prejuízo na quimiotaxia de neutrófilos e macrófagos, bem como prejuízo na formação de radicais livres de oxigênio e na liberação de enzimas lisossomais³⁰.

O zinco também é um elemento especialmente crítico para o funcionamento do sistema imune. As células epiteliais tímicas secretam timulina, um hormônio peptídico que contém zinco e que pode restaurar parcialmente a função das células T em animais timectomizados. O zinco é essencial para o desenvolvimento do timo e das células T; conseqüentemente, animais deficientes em zinco desenvolvem defeitos em suas respostas mediadas por células^{25,30}.

Micotoxinas

As micotoxinas são metabólitos secundários de diferentes tipos de fungos que crescem numa variedade de

bolores sobre produtos da alimentação animal e humana. Os sintomas tóxicos causados pela ingestão de moderadas ou altas quantidades de micotoxinas têm sido muito bem investigados em animais domésticos, animais de laboratório e na avicultura, sendo caracterizados por causarem alta mortalidade, baixo crescimento, redução da eficiência reprodutiva e imunossupressão²⁴.

A imunossupressão causada por micotoxinas pode se manifestar por depressão na atividade de linfócitos T e B, diminuição na produção de anticorpos, redução na atividade do sistema complemento e prejuízo na fagocitose⁶.

As aflatoxinas, produzidas principalmente por *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus* e *Penicillium puberulum*, estão associadas a uma maior suscetibilidade a doenças infecciosas, tais como a coccidiose cecal nas aves¹¹.

As aflatoxinas induzem imunossupressão, causando atrofia da bursa de Fabricius, do timo e do baço²². A resposta mediada por células parece ser afetada com doses baixas da toxina, enquanto a redução da produção de imunoglobulinas ocorre em doses mais altas. O efeito da aflatoxina na resistência do hospedeiro a infecções varia frente à dosagem da toxina, à espécie animal, à idade e à exposição a diferentes patógenos microbianos. O consumo de aflatoxina tem sido relacionado ao aumento da suscetibilidade à salmonelose, candidíase, doença de Marek e coccidiose em aves²⁴.

A base molecular e celular e o mecanismo geral responsável pelos efeitos imunossupressivos da aflatoxina parecem estar diretamente relacionados ao impedimento da síntese protéica. A aflatoxina é transformada *in vivo* em metabólitos ativos que se ligam ao DNA e ao RNA, impedindo a transcrição de DNA em RNA e a tradução do RNA em proteína¹³. Assim, a inibição do DNA, do RNA e da síntese protéica, direta ou indiretamente, impede a contínua reprodução e diferenciação das células do sistema linfóide e a síntese de citocinas que regulam a rede de comunicação entre os componentes do sistema imune, bem como a síntese de imunoglobulinas⁶.

Várias outras micotoxinas podem acometer a criação de aves. Entre elas, a ocratoxina produzida por *Penicillium viridicatum* e *Aspergillus ochraceus* e que causa atrofia tímica e de todos os demais órgãos linfóides. A ocratoxina também está associada a severas ocorrências de coccidiose em frangos de corte¹⁴.

Vírus

Vários são os vírus que possuem a propriedade de afetar os órgãos linfóides das aves, sendo, portanto, imunossupressores. Entre eles estão os agentes causadores da doença infecciosa da bursa, da anemia infecciosa das aves, das reovirose, da doença de Marek, da leucose linfóide e da reticuloendoteliose²¹. Além do mais, a coccidiose é conhecida por interagir com doenças virais, tendo por resultado um aumento na severidade da infecção por coccídias e/ ou uma interferência no desenvolvimento da imunidade à coccidiose²⁷.

O vírus da anemia infecciosa das aves, por si só ou em combinação com outros agentes, é importante por seu po-

tencial de induzir imunossupressão. As lesões típicas são aplasia de medula óssea, anemia severa, atrofia do timo, da bursa de Fabricius e do baço, além de presença de hemorragias na musculatura esquelética e no tecido subcutâneo. Estudos demonstraram que macrófagos de aves infectadas por este vírus têm uma diminuição na habilidade de produzir IL-1. Como esta citocina tem um papel central na indução da resposta inflamatória e na maturação das células do timo, o seu decréscimo resulta numa substancial diminuição da habilidade da ave afetada em apresentar uma resposta imune efetiva²³.

Há evidências de que a doença de Marek, a leucose linfóide e a reticuloendoteliose exercem efeitos supressivos nas funções imunes do hospedeiro. Os vírus destes três tipos de doença se replicam em células do sistema linfóide e do sistema reticuloendotelial. Dessa forma, os danos provocados em tais células podem causar imunossupressão²¹.

A doença de Marek é causada por um herpesvírus com propriedades linfotróficas, podendo ser imunossupressor. A interferência pode resultar diretamente da ação lítica do vírus sobre os linfócitos ou indiretamente por ativação de células supressoras, sendo provavelmente ambas importantes. Atrofia bursal e tímica resultam em perda de linfócitos B e T devido à infecção viral. Tanto a imunidade humoral quanto a imunidade mediada por célula podem estar deprimidas, o que é refletido pela diminuição da produção de anticorpos a diversos antígenos e por alterações nas funções de células T, como rejeição a enxertos de pele, estimulação mitogênica de linfócitos, hipersensibilidade tardia e reduzida atividade de células NK⁵.

O vírus da doença infecciosa da bursa causa uma infecção aguda citolítica de linfócitos B dos frangos, resultando na destruição desta população de linfócitos. O vírus, que tem por alvo os linfócitos B, afeta severamente os tecidos linfóides, principalmente a bursa de Fabricius, onde o repertório de imunoglobulinas é desenvolvido, determinando, assim, uma igualmente severa e prolongada imunossupressão. O vírus da doença infecciosa da bursa não é completamente específico para células da bursa, pois também destrói células do timo e do baço. Estes locais, porém, podem apresentar recuperação, enquanto a bursa se atrofia¹⁹. Aves imunossuprimidas pelo vírus da doença infecciosa da bursa, tornam-se, portanto, mais suscetíveis a infecções por coccidiose em função de sua capacidade imune reduzida²⁹.

Algumas cepas de reovírus isoladas demonstraram, experimentalmente, serem imunossupressivas, causando massaiva depleção de linfócitos e provocando atrofia bursal²⁸.

Reovirose e coccidiose são comumente encontradas na avicultura e uma das mais óbvias interações entre coccidia e reovírus é o marcado aumento dos processos inflamatórios nas articulações das patas. Esta interação também pode conduzir a um aumento dos efeitos patológicos da infecção, afetando dramaticamente parâmetros eco-

nômicos da produção, como ganho de peso, e causando despigmentação e fraqueza nas pernas²⁷.

Estresse

O estresse é causa de imunossupressão em aves, podendo aumentar sua suscetibilidade a doenças infecciosas diversas. Em aves criadas comercialmente, o estresse pode ser induzido por diversos fatores, sejam eles infecciosos ou ligados ao manejo. Dentre os agentes indutores de estresse, destacam-se temperatura ambiente, ventilação, qualidade do ar, densidade populacional, competição por alimento e água de beber, nível de ruído no ambiente e fotoperíodo a que as aves são submetidas⁸.

Estudos recentes sugerem que há quatro diferentes vias de resposta neuroendócrina no estresse – o sistema nervoso autônomo; o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; a via extra-adrenal, envolvendo neuropeptídeos e neurotransmissores; e mediadores neuroimunológicos¹².

Os nervos simpáticos inervam tecidos linfóides e liberam catecolaminas nas reações de ataque ou fuga, representando uma forma de regulação rápida e direta do sistema nervoso autônomo simpático sobre a resposta imune⁹.

A liberação de neuropeptídeos e de neurotransmissores, tais como serotonina, insulina, substância P, peptídeo intestinal vasoativo, vasopressina, ocitocina, hormônio do crescimento, endorfinas, encefalinas e acetilcolina, durante o estresse pode também exercer um papel modulador do sistema nervoso sobre os órgãos linfóides. Receptores para estes compostos são encontrados em linfócitos e a aplicação exógena dos mesmos altera a resposta imune¹².

No estresse, ocorre uma resposta integrada e bidirecional por atividade conjunta dos sistemas nervoso e imune. Ambos os sistemas reconhecem estímulos que ameaçam a homeostase e iniciam uma resposta adaptativa integrada. O sistema nervoso pode regular o sistema imune e vice-versa. Células mononucleares possuem receptores para neurotransmissores e neuropeptídeos e tecidos linfóides primários e secundários recebem inervação simpática. Por outro lado, células linfóides ativadas podem modular a atividade do sistema nervoso central pela liberação de citocinas².

Conclusão

Frangos de corte criados comercialmente são submetidos a vários estímulos potencialmente imunossupressores. Sob tais condições, torna-se mais fácil o estabelecimento da eimeriose intestinal clínica. Dessa forma, o sucesso dos programas de controle de coccidiose deve envolver tanto o uso de drogas coccidiostáticas como a identificação e o controle dos fatores efetivamente capazes de causar depressão da resposta imune.

Referências

1. Allen PC, Fetterer RH. Recent advances in biology and immunobiology of *Eimeria* species and in diagnosis and control of infection with these coccidian parasites of poultry. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(1): 58-65.
2. Basedovsky HO, Sorkin E, Felix D, Haas H. Hypothalamic changes during the immune response. *Eur J Immunol.* 1977;7(5):323-5.
3. Becker ER. Protozoa. *In: Biester HE, Schuart LH. Diseases of poultry.* 2 ed. Ames: Iowa State College Press; 1948. p.875-80.
4. Befus AD, Johnsston N, Leslie GA, Bienenstock J. GUT-associated lymphoid tissue in the chicken. *J Immunol.* 1980;125(6):2626-32.
5. Calnek BW, Harris RW, Buscaglia C, Scha KA, Lucio B. Relationship between the immunosuppressive potential and pathotype of Marek's disease virus isolates. *Avian Dis.* 1998;42(10):124-32.
6. Corrier DE. Mycotoxicosis: mechanisms of immunosuppression. *Vet Immunol Immunopathol.* 1991;30(1):73-87.
7. Danforth D, Ruff MD. Quimioterapia: mecanismo de indução de resistência às drogas anti-coccidianas. *In: Anais do Simpósio Internacional sobre Coccidiose Aviária; 1999; Foz do Iguaçu.* p.45-51.
8. Dietert RR, Golembosky KA, Austic RE. Environment-immune interactions. *Poult Sci.* 1994;73(7):1062-76.
9. Dohm JE, Metz A. Stress: mechanisms of immunosuppression. *Vet Immunol Immunopathol.* 1991;30(1):89-109.
10. Dohms JE, Saif YM. Criteria for evaluating immunosuppression. *Avian Dis.* 1984;28(2):305-10.
11. Edds GT, Nair KPC, Simpson CF. Effect of aflatoxin B 1 on resistance in poultry against cecal coccidiosis and Marek's disease. *Am J Vet Res.* 1973;34(6):819-26.
12. Griffin JFT. Stress and immunity: a unifying concept. *Vet Immunol Immunopathol.* 1989; 20(3):263-312.
13. Hsieh DPH. Mode of action of mycotoxin. *In: Krogh P. Micotoxins in food.* 6 ed. San Diego: Academic Press; 1987. p.149-76.
14. Huff WE, Ruff MD. *Eimeria acervulina* and *Eimeria tenella* infections in ochratoxin A-compromised broiler chicken. *Poult Sci.* 1982;61(4):685-92.
15. Isobe T, Lillehoj HS. Dexamethasone suppresses T cell-mediated immunity and enhances diseases susceptibility to *Eimeria mivati* infection. *Vet Immunol Immunopathol.* 1993;39(4):431-45.
16. Kawasoe U. Coccidiose. *In: Berchieri AB, Macari M. Doença das aves.* Campinas: Facta; 2000. p.391-401.
17. Klassing KC. Interactions between nutrition and infectious diseases. *In: Calnek BW. Diseases of poultry.* 10 ed. Ames: Iowa State University Press; 1997. p.73-9.
18. Lillehoj HS. Imunologia em coccidiose aviária. *In: Anais do Simpósio Internacional sobre Coccidiose Aviária; 1999; Foz do Iguaçu.* p.23-33.
19. Lukert PD, Saif YM. Infection bursal disease. *In: Calnek BW. Diseases of poultry.* 10 ed. Ames: Iowa State University Press; 1997. p.721-31.
20. McDougald LR. Protozoa. *In: Calnek BW. Diseases of poultry.* 10 ed. Ames: Iowa State University Press; 1997. p.865-83.
21. Montassier HJ. Enfermidades do sistema imune. *In: Berchieri AB, Macari M. Doença das aves.* Campinas: Facta; 2000. p.133-50.
22. Ortatatli M, Oguz H. Ameliorative effects of dietary clinoptilolite on pathological changes in broilers chickens during aflatoxicosis. *Res Vet Sci.* 2001;71(1):59-66.
23. Owoade AA, Oluwayelu DO, Fagbohun AO, Ammerlaan W, Mulders MN, Muller CP. Serologic evidence of chicken infectious anemia in commercial chicken flocks in Southwest Nigeria. *Avian Dis.* 2004;48(1):202-5.
24. Pier AC, Richard JL, Cysewsky SJ. Implications of micotoxins in animal disease. *J Am Vet Med Assoc.* 1980;176(8):719-24.
25. Pimentel JL, Cook ME, Greger, JL. Immune responses of chicks fed with various levels of zinc. *Poult Sci.* 1991;70(4):947-54.
26. Ruff MD. Epidemiologia da coccidiose aviária. *In: Anais do Simpósio Internacional sobre Coccidiose Aviária; 1999; Foz do Iguaçu.* p.1-4.
27. Ruff MD, Rosenberger JK. Concurrent infections with reovirus and coccidia in broilers. *Avian Dis.* 1985;29(2):465-78.
28. Sharma JM, Rosenberger JK. Infectious bursal disease and reovirus infection of chickens: immune responses and vaccine control. *In: Tovainen A, Tovainen P. Avian immunology: basis and practice.* Boca Raton: CRC Press; 1987. p.150-7.
29. Simon WA, Ishisuka MM. Doença infecciosa da bolsa de Fabricius. *In: Berchieri AJ, Macari M. Doença das aves.* Campinas: Facta; 2000. p.301-14.
30. Tizard IR. Defeitos imunológicos secundários. *In: Tizard IR. Imunologia veterinária: uma introdução.* 6 ed. São Paulo: Roca; 2002. p.463-77.

Recebido em 17/11/2006

Aceito em 1/3/2007