

Maria Eugênia Moraes

**Efeitos do  $\beta$ -glucano solúvel, administrado por diferentes vias, na imunomodulação de IgA e IgG séricos em aves desafiadas e não desafiadas por *Escherichia coli***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Comparada da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

**Departamento:**

Patologia

**Área de concentração:**

Patologia Experimental e Comparada

**Orientador:**

Prof. Dr. Antonio José Piantino Ferreira

São Paulo  
2012

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

*[Handwritten signature]*  
BIBLIOTECA VIRGINIE BUFF D'ÁPICE  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA  
E ZOOTÉCNIA DA USP  
14/11/12

#### DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.2688  
FMVZ

Moraes, Maria Eugênia

Efeitos do  $\beta$ -glucano solúvel, administrado por diferentes vias, na imunomodulação de IgA e IgG séricos em aves desafiadas e não desafiadas por *Escherichia coli* / Maria Eugênia Moraes. -- 2012.  
113 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Patologia, São Paulo, 2012.

Programa de Pós-Graduação: Patologia Experimental e Comparada.

Área de concentração: Patologia Experimental e Comparada.

Orientador: Prof. Dr. Antonio José Piantino Ferreira.

1.  $\beta$ -Glucano solúvel. 2. Imunomoduladores. 3. Colibacilose. 4. Frangos de corte. I. Título.

## RESUMO

MORAES, M. E. **Efeitos do β-glucano solúvel, administrado por diferentes vias, na imunomodulação de IgA e IgG séricos em aves desafiadas e não desafiadas por *Escherichia coli*.** [Effects of soluble β-glucan, administered by different routes, in immunomodulation of serum IgA and IgG in chickens challenged and not challenged by *Escherichia coli*]. 2012. 113 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

Os β- glucanos são polissacarídeos que possuem atividade imunomoduladora. A colibacilose é uma das principais doenças da avicultura, pois causa grandes perdas econômicas. Diante da necessidade de se estabelecer a ação do β-glucano solúvel nas aves, foram realizados dois experimentos. Um para se avaliar os efeitos do β-glucano solúvel, administrado por diferentes vias, na produção de anticorpos séricos IgA e IgG, nos parâmetros zootécnicos e outro na infecção por *Escherichia coli* (EC). Os experimentos foram realizados ao mesmo tempo, em galpões diferentes, sendo alojados 160 frangos de corte da linhagem Ross (Aviagen®), do primeiro ao 42º dia de idade. β-glucano solúvel foi administrado no primeiro dia, na dose de 215µg/ave, nas seguintes vias de administração: subcutânea (SC), ocular (OC) e oral (VO). O controle negativo foi o mesmo para os dois experimentos. Os tratamentos do Experimento 1 (Vias de Administração) foram: T2(SC), T3(OC) e T4(VO). O experimento onde as aves foram desafiadas por *Escherichia coli* foi o Experimento 2 (β-glucano e *Escherichia coli*). As mesmas vias de inoculação foram também estudadas nestes tratamentos, assim: T5 (controle positivo) foi desafiado e não recebeu o β-glucano solúvel, T6(SC+EC), T7(OC+EC) e T8(VO+EC). O desafio foi realizado com *E. coli* sorotipo O119, por via saco aéreo torácico direito aos 14 dias de idade, sendo que cada ave recebeu  $4 \times 10^6$  UFC. As aves foram pesadas semanalmente para a análise dos parâmetros zootécnicos e toda ração adicionada foi pesada. Aos 28, 35 e 42 dias foi colhido sangue de todas as aves para se determinar por ensaio imunoenzimático indireto (ELISA indireto) as concentrações séricas de IgG e IgA totais. Nas aves infectadas foi determinado o escore de lesão, analisando a intensidade das lesões em sacos aéreos, fígado e coração. No Experimento 1 (Vias de Inoculação) os resultados mostraram concentrações séricas

de IgA nas aves do T4(OC) menores que nas aves dos demais tratamentos. Em relação a IgG as aves do T4(VO) apresentaram concentrações maiores que aquelas dos demais tratamentos. No Experimento 2 ( $\beta$ -glucano e *Escherichia coli*) as aves do T7(OC+EC) tiveram as menores concentrações de IgA e apresentaram a melhor viabilidade dentre as aves dos grupos desafiados. As aves do T6(SC+EC) apresentaram concentrações maiores de IgG aos 35 e 42 dias. Quanto ao escore de lesão houve redução no grau de lesão em todos os grupos que receberam o  $\beta$ -glucano solúvel, exceto no saco aéreo torácico direito. Sugere-se que o uso do  $\beta$ -glucano solúvel possa reduzir as lesões causadas por *Escherichia coli*. A administração por via ocular levou a melhor viabilidade nas aves desafiadas, apesar de ter menor produção de anticorpos IgA tanto nas aves infectadas como nas aves não desafiadas. Serão necessários mais estudos para se estabelecer melhor as ações imunomoduladoras do  $\beta$ -glucano nas aves.

Palavras-chave:  $\beta$ -Glucano Solúvel. Imunomoduladores. Colibacilose. Frangos de Corte.

## ABSTRACT

MORAES, M. E. **Effects of soluble β-glucan, administered by different routes, in immunomodulation of serum IgA and IgG in chickens challenged and not challenged by *Escherichia coli*.** [Efeitos do β-glucano solúvel administrado por diferentes vias na imunomodulação de IgA e IgG séricos em aves desafiadas e não desafiadas por *Escherichia coli*]. 2012. 113 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) 2012. 113 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

The β-glucans are polysaccharides that possess immunomodulatory activity. The colibacillosis is a major disease of poultry; it contributes to great economic losses. Faced with the need to establish the action of soluble β-glucan in birds, two experiments were conducted. One to evaluate the effects of soluble β-glucan administered by different routes, in the production of serum IgA and IgG antibodies in zootechnical parameters and other infection in *Escherichia coli* (EC). The experiments were performed simultaneously in different warehouses, being housed 160 broilers Ross (Aviagen ®) from first to 42nd days of age. β-glucano soluble was administered on the first day, the dose of 215µg/bird on the following routes of administration: subcutaneous (SC), ocular (OC) and oral (PO). The negative control was the same for both experiments. The treatments of the experiment called Experiment 1 (Routes of Administration) were: T2 (SC), T3(OC) and T4(VO). The experiment where birds were challenged by *Escherichia coli* was termed Experiment 2 (β-glucan e *Escherichia coli*). The same routes of inoculation were also studied in these treatments, thus: T5 (positive control), was challenged and did not receive soluble β-glucan, T6(SC+EC), T7(OC+EC) and T8(VO+EC). The challenge was performed with *E. coli* serotype O119, through the right thoracic air sac at 14 days of age, each bird was given  $4 \times 10^6$  CFU. The birds were weighed weekly for analysis of zootechnical parameters ration added and the whole was weighed. At 28, 35 and 42 days blood was collected from all birds to determine by Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) serum concentrations of total IgG and IgA. In birds infected was determined the injury score by analyzing the intensity of the lesions in air sacs, liver and heart. In the Experiment 1 (Routes of Inoculation) the results showed serum IgA in birds of T4(OC) smaller than the other treatments in birds.

Regarding IgG the birds of T4(VO) had levels greater than those of other treatments. In Experiment 2 ( $\beta$ -glucan and *Escherichia coli*) birds of T7(OC+EC) had the lowest concentrations of IgA and showed the best viability among groups of birds challenged. Birds of T6(SC+EC) showed higher concentrations of IgG at 35 and 42 days. As for the injury score decreased the degree of injury in all groups receiving  $\beta$ -glucan soluble except in right thoracic air sac. It is suggested that the use of  $\beta$ -glucan soluble can reduce injuries caused by *Escherichia coli*. The administration by ocular route led to better viability challenged birds, despite having lower production of IgA in both the infected birds as the birds not challenged. Further studies are needed to better establish the immunomodulatory actions of  $\beta$ -glucan in birds.

Keywords: Soluble  $\beta$ -Glucan. Immunomodulators. Colibacilosis. Broilers.

## 1 INTRODUÇÃO

O Brasil é um país de produção intensiva de aves comerciais, sendo que no ano de 2011 foram produzidas cerca de 13 milhões de toneladas de carne de frango (UBABEF, 2012).

Com a proibição progressiva do uso de antibióticos como promotores de crescimento na ração, foram estudados produtos como os probióticos, prebióticos (PETTERSON; BURKHOLDER, 2003), óleos essenciais (RIZZO, 2008), mananoligossacarídeos (SPRING et al., 2000), enzimas (TORRES et al., 2003) ácidos orgânicos (FARIA et al., 2009) e imunomoduladores como alternativas para substituí-los. O  $\beta$ -glucano é um imunomodulador que foi estudado como potente alternativa para substituir os antimicrobianos como promotores de crescimento (COX; DALLOUL, 2010).

Os  $\beta$ -glucanos são polissacarídeos constituintes estruturais da parede celular de levedura, particularmente de *Saccharomyces cerevisiae*, da parede celular de alguns cereais em grãos, de algumas bactérias, de alguns cogumelos e fungos filamentosos (MAGNANI; CASTRO-GÓMEZ, 2008). Na literatura consta a descrição de diversos efeitos do  $\beta$ -glucano, dentre estes a atividade imunomoduladora (COX et al., 2010a; LE et al., 2011; RAJAPAKSE et al., 2010).

A atividade imunomoduladora do  $\beta$ -glucano é bem conhecida nos mamíferos, mas nas aves a descrição dos seus efeitos é recente (COX; DALLOUL, 2010). Tratando-se dos efeitos do  $\beta$ -glucano na sua forma solúvel sobre as aves a literatura é escassa. Pedroso (2009) observou que o  $\beta$ -glucano solúvel sulfatado associado a vacinas aviárias estimulava o sistema imunológico de frangos aumentando a produção de IgG.

Colibacilose se refere às infecções causadas por *Escherichia coli* (*E. coli*) nos animais e no homem. *E. coli* é um bastonete curto Gram-negativo e pertencente a família *Enterobacteriaceae* (FERREIRA; REVOLLEDO; FERREIRA, 2009).

A colibacilose é uma das principais doenças da avicultura industrial, ocorrendo na maioria das vezes como uma infecção secundária a outros agentes. *E. coli* causa grandes prejuízos econômicos no mundo inteiro (FERREIRA; KNOBL, 2009).

A prevenção e o controle da *E. coli* se baseia em medidas inespecíficas de manejo, uma vez que a ocorrência da doença apresenta aspectos multifatoriais como manejo, nutrição das aves, ventilação, estresse ambiental, densidade populacional, imunossupressão, dentre outros fatores (FERREIRA; KNOBL, 2009). Dessa forma, o uso de substâncias imunomoduladoras pode contribuir para melhorar o estado imunológico da ave e assim aumentar a resposta do hospedeiro contra a *E. coli*.

Neste trabalho avaliou-se o uso do β-glucano sulfatado solúvel, por diferentes vias de administração, em frangos de corte. Avaliou-se também se o uso deste imunomodulador interferia na infecção por *E. coli*. Os parâmetros analisados foram as concentrações séricas de anticorpos da classe IgG e IgA, os índices zootécnicos, e também o escore de lesão nos sacos aéreos, fígado e coração nas aves inoculadas por *E. coli*.

## 7 CONCLUSÃO

Concluímos com esta pesquisa que:

- O  $\beta$ -glucano solúvel interferiu na produção de anticorpos séricos, sendo que a administração por via ocular diminui as concentrações séricas de IgA nas aves desafiadas e não desafiadas por *Escherichia coli*;
- A via de administração do  $\beta$ -glucano interfere nos seus efeitos biológicos sobre o sistema imunológico das aves;
- Não foi possível se determinar a via de administração mais eficiente para a resposta imunológica e para o desempenho zootécnico das aves;
- O uso do  $\beta$ -glucano por via ocular aumentou a viabilidade das aves desafiadas com *Escherichia coli*;
- O  $\beta$ -glucano pode reduzir as lesões causadas pela *Escherichia coli*.

## REFERÊNCIAS

- AN,B. K.; CHO, B. L.; YOU, S. J. PAIK, H. D. CHANG, H. I.; KIM S. W.; YUN, C. W.; KANG, C. W. Growth performance and antibody response of broiler chicks fed yeast derived  $\beta$ -glucan and single-strain probiotics. **Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 21, n. 7, p. 1027 – 1032, 2008.
- ANTÃO, E. M.; GLODDE, S.; LI, G., SHARIFI, R.; HOMEIER, T., LATURNUS, C. DIEHL, I. BETHE, S., PHILIPP, H. C.; PREISINGER , R.; WIELER, L. H. EWERS, C. The chicken as a natural model for extraintestinal infections caused by avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC). **Microbial Pathogenesis**, v. 45, p. 361–369, 2008.
- AKAKI, C.; SIMAZU, M.; BABA, T.; TSUJI, S.; KODAMA, H.; MUKAMOTO, M.; KAJIKAWA, T. Possible migration of harderian gland immunoglobulin A bearing lymphocytes into the caecal tonsil in chickens. **Zentralbl Veterinarmed B**, v. 44, n. 4, p. 199-206, 1997.
- AKRAMIENÉ, D.; KONDROTAS, A.; DIDŽIAPETRIENĖ J.; KĒVELAITIS, E. Effects of  $\beta$ -glucans on the immune system. **Medicina (Kaunas)**, v. 43, n. 8, p.597-606, 2007.
- ASK, B.; VAN DER WAAIJ, E. H.; VAN ECK, J. H. H.; VAN ARENDONK, J. A. M.; STEGEMAN, J. A. Defining susceptibility of broiler chicks to colibacillosis. **Avian Pathology**, v. 35 n. 2, p.147-153, 2006.
- BARNES, H. J.; NOLAN, L. K.; VAILLANCOURT, J. P. COLIBACILLOSIS. In: SAIF, Y. M.; FADLY, A. M.; GLISSON, J. R.; MC DOUGALD, L. R.; NOLAN, L. K.; SWAYNE, D. E. **Diseases of Poultry**, 12. ed. Ames: Blackwell Publishing, 2008. p. 691-737.
- BABINEAU, T. J.; HACKFORD, A.; KENLER, A.; BISTRIAN, B.; FORSE, R. A.; FAIRCHILD, P. G.; HEARD, S.; KEROACK, M.; CAUSHAJ, P.; BENOTTI, P. A phase II multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of three dosages of an immunomodulator (PGG-glucan) in high-risk surgical patients. **Archives of Surgery**, v. 129, p. 1204-1210, 1994
- BARSANTI, L.; PASSARELLI, V.; EVANGELISTA, V.; FRASSANITO, A. N. E GUALTIERI, P. Chemistry, physico-chemistry and applications linked to biological activities of b-glucans. **Natural Product Reports**, v. 28, p. 457-466, 2011.

BESCHIN, I.; BILEJ, M.; HANSENS, F.; RAYMAKERSI, F.; DYCK, E. V.; REVETS, H.; BRYS, L.; GOMEZ, J.; BAETSELIER, P. E TIMMERMANS, M. Identification and cloning of a glucan- and lipopolysaccharide-binding protein from eisenia foetida earthworm involved in the activation of prophenoloxidase cascade. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n.38, p. 24948-24954, 1998.

BOWERS, G. J.; PATCHEN, M. L.; MACVITTIE, T. J.; HIRSCH, E. F.; FINK, M. P. Glucan enhances survival in an intraabdominal infection model. **Journal of surgical research**, v. 47,183-188, 1989.

BOHN, J. A.; BEMILLER, J. N. (1→3)- $\beta$ -D-Glucans as biological response modifiers: a review of structure-functional activity relationships. **Carbohydrate Polymers**, v. 28, p. 3-14, 1995.

BRITO, B. G. Fatores de virulência de *Escherichia coli* de origem aviária- APEC. **II Simpósio de Sanidade Avícola**, Santa Maria, 2000.

BROWN, D. G.; GORDON, D. S. Fungal  $\beta$ -glucans and mammalian immunity. **Immunity**, v. 19, p. 311–315, 2003.

BROWN, D.; TAYLOR, P. R.; REID, D. M.; WILLMENT, J. A.; WILLIAMS, D. L.; MARTINEZ-POMARES, L.; WONG, S. Y. C.; GORDON, S. Dectin-1 is a major  $\beta$ -glucan receptor on macrophages. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 196, n. 3, p. 407–412, 2002.

BURNS, R. B. Specific antibody production against a soluble antigen in the Harderian gland of the domestic fowl. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 26, p. 371-374, 1976.

CASTANON, J. I. R. History of the use of antibiotic as growth promoters in european poultry feeds. **Poultry Science**, v. 86, p. 2466–2471, 2007.

CHAE, B. J. J. D.; LOHAKARE, W. K.; LEE, S. L.; PARK, Y. H.; HAHN, T. W. Effects of supplementation of  $\beta$ -glucan on the growth performance and immunity in broilers. **Research in Veterinary Science**, v. 80, p. 291–298, 2006.

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, 2009.

CHAN, W. K.; LAW, H. K.; LIN, Z. B.; LAU, Y. L.; CHAN, G. C. Response of human dendritic cells to different immunomodulatory polysaccharides derived from mushroom and barley. **International Immunology**, v. 19, n. 7, p. 891-899, 2007.

CHANG, J.; ZHANG, W.; MAI, K; MA, H; LIUFU, Z.; WANG, X.; AI, Q.; XU, W. Effects of dietary b-glucan and glycyrrhizin on nonspecific immunity and disease resistance of white shrimp, *Litopenaeus vannamei* (Boone) challenged with *Vibrio alginolyticus*. **Aquaculture Research**, v.42, p. 1101-1109, 2011.

CHEN, J.; SEVIOUR, R. Medicinal importance of fungal b-(1→3), (1→6)-glucans. **Mycological Research**, v. 3, p. 635-652, 2007.

CHEN, K. L.; WENG, B. C.; CHANG, M. T.; LIAO, Y. H.; CHEN, T. T.; CHU, C. Direct Enhancement of the Phagocytic and Bactericidal Capability of Abdominal Macrophage of Chicks by β-1,3–1,6-Glucan. **Poultry Science**, v. 87, p. 2242-2249, 2008.

CHIHARA, G.; MAEDA, Y.Y.; HAMURO, J.; SASAKI, T.; FUKUOKA, F. Inhibition of mouse sarcoma 180 by polysaccharides from *Lentinus edodes* (Berk.) sing. **Nature**, v. 222, p. 687-688, 1969.

COX, C. M.; DALLOUL, R. A. Beta-glucans as immunomodulators in poultry: use and potencial applications. **Avian Biology Researsh**, v. 3, n. 4, p. 171-178, 2010.

COX, C. M.; STUARD, L. H.; KIM, S.; MCELROY, A. P.; BEDFORD, M. R.; DALLOUL, R. A. Performance and immune responses to dietary β-glucan in broiler chicks. **Poultry Science**, v. 89, p. 1924–1933, 2010a.

COX, C. M.; SUMNERS, L. H.; KIM, S.; MCELROY, A. P.; BEDFORD, M. R.; DALLOUL, R. A. Immune responses to dietary β-glucan in broiler chicks during an *Eimeria* challenge. **Poultry Science**, v. 89, p. 2597-2607, 2010b.

CRISPIM, J. C. O.; MEDEIROS, A. C.; SALES, V. S. F. Proteção pela glucana em modelo experimental de sepse. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 19, n. 13, p. 296-307, 2004.

CROSS, G. G.; JENNINGS, H. J.; WHITFIELD, D. M.; PENNEY, C. L.; ZACHARIE, B.; GAGNON, L. Immunostimulant oxidized β-glucan conjugates. **International Immunopharmacology**, v. 1, p. 539-550, 2011.

DARPOSSOLO, F. P. B.; QUINTANA, L. R.; MAGNANI, M.; OBA, A.; VENÂNCIO, E. J.; CASTRO-GOMÉZ, R. J. H. Avaliação do potencial imunoestimulante da Carboximetil-glucana de *Saccharomyces cerevisiae* em frangos de corte (*Gallus domesticus*). **Semina: Ciências Agrárias**, v. 31, n. 1, p. 231-240, 2010.

DAVISON, F.; MAGOR, K. E.; KASPERS, B. Structure and evolution of avian Immunoglobulins. In: DAVISON, F.; KASPERS, B.; SCHAT, K. A. **Avian Immunology**. Elsevier, 2008. p. 109 -110.

DEL CACHO, E.; GALLEGOS, M.; MARCOTEGUI, M. A.; BASCUAS, J. A. Follicular dendritic cell activation in the Harderian gland of the chicken. **Veterinary Immunology e Immunopathology**, v. 35, p.339-351, 1993.

DIBNER, J. J.; RICHARDS, J. D. Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action. **Poultry Science**, v. 84, p. 634-643, 2005.

DRITZ, S. S.; SHI, J.; KIELIAN, T. L.; GOODBAND, R. D.; NELSEN, J. L.; TOKACH, M. D.; CHENGAPPA, M. M.; SMITH, J. D.; BLECHA, F. Influence of dietary β-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.

FALCO, A.; FROST, P.; MIEST, J.; PIONNIER, N.; IRNAZAROW, I.; HOOLE, D. Reduced inflammatory response to *Aeromonas salmonicida* infection in common carp (*Cyprinus carpio L.*) fed with b-glucan supplements. **Fish & Shellfish Immunology**, v. 32, p. 1051-1057, 2012.

FARIA, D. E.; HENRIQUE, A. P. F.; NETO, R. F.; MEDEIROS, A. A.; JUNQUEIRA, O. M.; FARIA FILHO, D. E. Alternativas ao uso de antibióticos como promotores de crescimento para frangos de corte: 2 ácidos orgânicos e probióticos. **Ciência Animal Brasileira**, v. 10, n. 1, p. 29-39, 2009.

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Guidance for Industry: **The Judicious Use of Medically Important Antimicrobial Drugs in Food-Producing Animals**. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Veterinary Medicine, 2012.

FERREIRA, A. J. P. **Fatores de patogenicidade de *Escherichia coli* de origem aviária. Estudo comparativo entre amostras patogênicas e apatogênicas**. 1989. 121 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1989.

FERREIRA, A. J. P.; KNÖBL, T. Colibacilose. In: BERCHIERI JÚNIOR, A.; SILVA, E. N.; DI FÁBIO, J.; SESTI, L.; ZUANAZE, M. A. F. **Doenças das aves**, 2. ed. Campinas: FACTA, 2009. p. 457-471.

FERREIRA, A. J. P.; REVOLLEDO, L.; FERREIRA, C. S. A. Colibacilose. In: REVOLLEDO, L.; FERREIRA, A. J. P. **Patologia aviária**. Barueri: Manole, 2009. p. 67-74.

FUKUI, A.; INOUE, N.; MATSUMOTO, M.; NOMURA, M.; YAMADA, K.; MATSUDA, Y.; TOYOSHIMA, K.; SEYA, T. Molecular Cloning and Functional Characterization of Chicken Toll-like Receptors. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 50, p. 47143-47149, 2001.

FUKUTOME, K.; WATARAI, S.; MUKAMOTO, M.; KODAMA, H. Intestinal mucosal immune response in chickens following intraocular immunization with liposome-associated *Salmonella enterica* serovar *enteritidis* antigen. **Developmental and Comparative Immunology**, v. 25, p. 475-484, 2001.

GOODRIDGE, H. S.; UNDERHILL, D. M.; TOURET, N. Mechanisms of Fc receptor and dectin-1 activation for phagocytosis. **Traffic**, v. 13, n. 8, p. 1062-1071, 2012.

GOREN, E. Observations on experimental infection of chicks with *Escherichia coli*. **Avian Pathology**, v. 7, n. 2, p. 213-224, 1978.

GUO, Y.; ALI, R. A.; QURESHI, M. A. The influence of  $\beta$ -glucan on immune responses in broiler chicks. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 25, n. 3, p. 461–472, 2003.

HE, H.; MACKINNON, K. M.; GENOVESE, K. J.; NERREN, J. R.; SWAGGERTY, C.L.; NISBET, D. J.; KOGUT, M. H. Chicken scavenger receptors and their ligand-induced cellular immune responses. **Molecular Immunology**, v. 46, p. 2218–2225, 2009.

HETLAND, G.; LOVIK, M.; WIKER, H. G. Protective effect of  $\beta$ -glucan against *Mycobacterium bovis*, BCG Infection in BALB/c Mice. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 47, p. 548-556, 1998.

HUFF, G. R.; HUFF, W. E.; RATH, N. C.; TELLEZ, G. Limited treatment with  $\beta$ -1,3/1,6 glucan improves production values of broiler chickens challenged with

*escherichia coli.* immunology, health and disease **Poultry Science**, v. 85, p. 613–618, 2006.

ITOH, W.; SUGAWARA, I.; KIMURA, S.; TABATA, K.; HIRATA, A.; KOJIMA, T.; MORI, S.; SHIMADA, K. Immunopharmacological study of sulfated schizophyllan (SPG). I.--Its action as a mitogen and anti-HIV agent. **International Journal of Immunopharmacology**, v. 12, n. 2, p. 225-233, 1990.

KAISER, A. B.; KERNODLE, D. S. Synergism between poly-(1-6)- $\beta$ -d-glucopyranosyl-(1-3)- $\beta$ -d-glucopyranose glucan and cefazolin in prophylaxis of staphylococcal wound infection in a guinea pig model. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 42, n. 9, p. 2449-2451, 1998.

KENNEDY, M. T.; BATES, P. J.; WHEATLEY, C. L.; ROHRBACH, M. S. Discrete pathways for arachidonic acid release from tannin versus  $\beta$ -glucan-stimulated rabbit alveolar macrophages. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 58, p. 241-248, 1995.

KIM, H. S.; HONG, J. T.; KIM, Y; HAN, S.B. Stimulatory effect of  $\beta$ -glucans on immune cells. **Immune Network**, v. 11, n. 4, p. 191-195, 2011.

KOKOSHIS, P. L.; WILLIAMS, D. L.; COOK, J. A.; DI LUZIO, N. R. Increased resistance to staphylococcus aureus infection and enhancement in serum lysozyme activity by glucan. **Science**, v. 199, n. 24, p. 1340-1342, 1978.

KOUTSOS, E. A.; KLASING, K. C. Factores modulating the avian immune system. In: DAVISON, F.; KASPERS, B.; SCHAT, K. A. **Avian Immunology**. Great Britain: Elsevier, 2008. p. 323-338.

LA RAGIONE, R. M.; WOODWARD, M. J. Virulence factors of Escherichia coli serotypes associated with avian colisepticaemia. **Research in Veterinary Science**, v. 73, p. 27-35, 2002.

LEBACQ-VERHEYDEN, A- M.; VAERMAN, J. -P.; HEREMANS, J. F. Quantification and distribution of chicken immunoglobulins iga, igm and igg in serum and secretions. **Immunology**, v. 27, p. 683-692, 1974.

LE, T. H.; LE, T. B.; DOAN, T. H. T.; QUYEN, D. V.; LE, K. X. T.; PHAM, V. C.; NAGATAKI, M.; NOMURA, H.; IKEUE, Y.; WATANABE, Y.; AGATSUMA, T. The adjuvant effect of sophy  $\beta$ -glucan to the antibody response in poultry immunized by the avian influenza a H5N1 and H5N2 vaccines. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 21 n. 4, p. 405–411, 2011.

LI, J.; LI, D. F.; XING, J. J.; CHENG, C. B.; LAI, C. H. Effects of  $\beta$ -glucan extracted from *Saccharomyces cerevisiae* on growth performance, and immunological and somatotropic responses of pigs challenged with *Escherichia coli* lipopolysaccharide. **Journal of Animal Science**, v. 84, p. 2374–2381, 2006.

LOWRY, V.K.; FARRELL, M. B; FERRO, P.J.; SWAGGERTYC, C.L.; BAHLD, A.; KOGUT. M.H. Purified h-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.

MAGNANI, M.; CASTRO-GÓMEZ, R. J. H.  $\beta$ -glucana de *Saccharomyces cerevisiae*: constituição, bioatividade e obtenção. **Ciências Agrárias**, Londrina, v. 29, n. 3, p. 631-650, 2008.

MASLAK, D. M.; REYNOLDS, D. L. B cells and T-lymphocyte subsets of the head-associated lymphoid tissues of the chicken, v. 39, n. 4, p. 736-742, 1995.

MENÃO, M. C.; FERREIRA, C. S. A.; CASTRO, A. G. M.; KNÖBL, T.; FERREIRA, A. J. P. Sorogrupos de *Escherichia coli* isoladas de frangos com doença respiratória crônica. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 69, n. 4, p. 15-17, 2002.

MORAES, M. E.; PEREIRA, G. B. A.; ASTOLFI-FERREIRA, C. S.; FERREIRA, A. J. P. Infecção experimental por *Mycoplasma gallisepticum* e *Escherichia coli* em perus. In: 22º Congresso Brasileiro de Avicultura. São Paulo, 2011 .

MORALES-LÓPEZ, R.; AUCLAIR, E.; GARCÍA, F.; ESTEVE-GARCIA, E.; BRUFAU, J. Use of yeast cell walls;  $\beta$ -1,3/6-glucans; and mannoproteins in broiler chicken diets. **Poultry Science**, v. 88, p. 601-607, 2009.

MORGULIS, M. S. Imunologia Aplicada. In: MACARI, M.; FURLAN, R. L.; GONZALES, E. **Fisiologia aviária aplicada a frangos de corte**, 2. ed. Jaboticabal: FUNEP/UNESP, 2002. p. 231-245.

MOYES, R. B.; KOGUT, M. H.; DROLESKEY, R. E.; DELOACH, J. R. Differential expression of adhesion molecules by chicken heterophils activated in vivo with *Salmonella enteritidis*-immune lymphokines. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 62, p. 83-95, 1998.

NERREN, J. R.; KOGUT, M. H. The selective Dectin-1 agonist, curdlan, induces an oxidative burst response in chicken heterophils and peripheral blood mononuclear cells. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 127, p. 162-166, 2009.

NONO, I.; OHNO, N.; MASUDA, A.; OIKAWA, S.; YADOMAE, T. Oxidative Degradation of an Antitumor (1-3)- $\beta$ -D-Glucan, Grifolan. **Journal of pharmacobio-dynamics**, v. 14, p. 9-19, 1991.

NOVAK, M.; VETVICKA, V.  $\beta$ - Glucans, History, and the Present: Immunomodulatory Aspects and Mechanisms of Action. **Journal of Immunotoxicology**, v. 5, p. 47-57, 2008.

NOVAK, M.; VETVICKA, V. Glucans as Biological Response Modifiers. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders**, v. 9, p. 67-75, 2009.

OLÁH, I.; VERVELDE, L. Structure of the avian Lymphoid system. In: DAVISON, F.; KASPERS, B.; SCHAT, K. A. **Avian Immunology**, Great Britain: Elsevier, 2008. p. 38-39.

PATCHEN, M. L.; LIANG, J.; VAUDRAIN, T.; MARTIN, T.; MELICAN, D.; ZHONG, S.; STEWART, M.; QUESENBERRY, P. J. Mobilization of peripheral blood progenitor cells by betafectin® pgg-glucan alone and in combination with granulocyte colony-stimulating factor. **Stem Cells**, v. 16, p.208-217, 1998.

PEDROSO, A. C. **Modulação da resposta imune em aves imunizadas com Vacinas Avárias associadas ao  $\beta$ -glucano**. 2009. 107f. Tese (Doutorado em Microbiologia), Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

PETTERSON, J. P.; BURKHOLDER, K. M. Application of prebiotics and probiotics in poultry production. **Poultry Science**, v. 82, p. 627-631, 2003.

PILLEMER, L.; ECKER, E. E. Anticomplementary factor in fresh yeast. **Journal of Biological Chemistry**, v. 137, p. 139-142, 1941.

RAJAPAKSE, J. R. P. V.; BUDDHIKA, M. D. P.; NAGATAKI, M.; NOMURA, H.; WATANABE, Y.; IKEUE, Y.; AGATSUMA, T. Effect of sophy  $\beta$ -glucan on immunity and growth performance in broiler chicken. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 72, n. 12, p. 1629–1632, 2010.

LILIANA, R. **Estudo da resposta imune, da colonização e invasão por *Salmonella* entérica subsp entérica sorotipo Typhimurium Nal em frangos de corte, tratados com glucano, probióticos e produtos de exclusão competitiva.**

2005. 121 f. Tese (Doutorado)- Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

REDMOND, S. B.; TELL, R. M.; COBLE, D.; MUELLER C.; PALIĆ, D.; ANDREASEN, C. B.; LAMONT, S. J. Differential splenic cytokine responses to dietary immune modulation by diverse chicken lines. **Poultry Science**, v. 89, p. 1635–1641, 2010.

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. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 314, n. 3, p. 1079-1086, 2005.

RIGGI, S. J.; DI LUZIO, N. R. Identification of a reticuloendothelial stimulating agent in zymosan. **The American Journal of Physiology**, v. 200, p. 297-300, 1961.

RIZZO, P. V. **Misturas de extratos vegetais como alternativas ao uso de antibióticos melhoradores do desempenho nas dietas de frangos de corte.** Dissertação **Mestrado**, Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz (ESALQ), 2008.

ŞAHAN, A.; DUMAN, S. Influence of  $\beta$ -1,3/1,6 glucan applications on some non-specific cellular immune response and haematologic parameters of healthy Nile tilapia (*Oreochromis niloticus* L., 1758) **Turkish Journal of Veterinarian and Animal Sciences**, v. 34, n. 1, p. 75-81, 2010.

SOLTANIAN, S.; STUYVEN, E.; COX, E.; SORGELOOS, P.; BOSSIER, P. Beta-glucans as immunostimulant in vertebrates and invertebrates. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 35, n. 2, p. 109–138.

SPRING, P.; WENK, C.; DAWSON, K. A.; NEWMAN, K. E. The effects of dietary mannanoligosaccharides on cecal parameters and the concentrations of enteric bacteria in the ceca of salmonella-challenged broiler chicks. **Poultry Science**, v. 79, p 205-211, 2000.

SURVASHE, B. D.;AITKEN, I. D.; POWELL, J. R. The response of the Harderian gland of the fowl to antigen given by the ocular route i. Histological changes. **Avian Pathology**, v. 8, p. 77-93, 1979.

SUZUKI, I.; TANAKA, H.; KINOSHITA, A.; OIKAWA, S.; OSAWA, M.; YADOMAE, T. Effect of orally administered  $\beta$ -glucan on macrophage function in mice. **International Journal of Immunopharmacology**, v. 12, n. 6, p. 675-684, 1990.

TORRES, D. M.; COTTA, J. T. B.; TEIXEIRA, A. S.; MUNIZ, J. A.; FONSECA, R. A.; SANTOS, E. C.; ALVES, E. L. Dietas à base de milho e farelo de soja suplementadas com enzimas na alimentação de frangos de corte. **Ciência agrotécnica**, Lavras, v. 27, n. 1, p. 199-205, 2003.

TSONI, S. V.; BROWN, G. D.  $\beta$ -Glucans and dectin-1. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1143, p. 45-60, 2008.

TZIANABOS, A. O.; GIBSON III, F. C.; CISNEROS, R. L.; KASPER, D. L. Protection against experimental intraabdominal sepsis by two polysaccharide immunomodulators **The Journal of Infectious Diseases**, v. 178, p. 200–206, 1998.

TZIANABOS, A. O. Polysaccharide immunomodulators as therapeutic agents: structural aspects and biologic function. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 13, n. 4, p. 523-533, 2000.

UBABEF acesso em 16/01/2012  
<http://www.abef.com.br/ubabef/exibenoticiaubabef.php?notcodigo=3113>

USLU, K.; BAGRIACIK, E. U. Differential adjuvant effects of soluble beta glucans from barley and saccharomycescerevisiae in primary and secondary humoral immune responses. **International Journal of Hematology and Oncology**, v. 21, n. 3, p.176-182, 2011.

VETVICKA, V. Glucan-immunostimulant, adjuvant, potential drug. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 2, n. 2, p. 115-119, 2011.

VETVICKAA, V.; VANCICOVA, B, Z. Anti-stress action of several orally-given  $\beta$ -glucans. **Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia**, v. 154, n. 3, p. 235-238, 2010.

WALLER, K. P.; COLDTZ, I. G. Effect of intramammary infusion of beta-1,3-glucan or interleukin-2 on leukocyte subpopulations in mammary glands of sheep. **American Journal of Veterinary Research**, v. 60, n. 6, p. 703–707, 1999.

WASHBURN, W. K.; OTSU, I.; GOTTSCHALK, R.; MONACO, A. P. PGG-Glucan, a leukocyte-specific immunostimulant, does not potentiate GVHD or allograft rejection. **Journal of Surgical Research**, v. 62, p. 179–183, 1996.

WILLIAMS, D. L. Overview of (1 3)-D-glucan immunobiology. **Mediators of Inflammation**, v. 6, p. 247-250, 1997.

WILLIAMS, D. L.; DI LUZIO, N. R. Glucan induced modification of experimental *Staphylococcus aureus* infection in normal, leukemic and immunosuppressed mice. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 121, p. 291-306, 1979.

WILLIAMS, D. L.; YAEGER, R. G.; PRETUS, H. A.; BROWDER, I. W.; MCNAMEE, R. B.; JONES, E. L. Immunization against *Trypanossoma cruzi*: Adjuvant effect of glucan. **International Journal of Immunopharmacology**, v. 11, n. 4, p. 403-410, 1989.

WILLIAMS, D. L.; PRETUS, H. A.; MCNAMEE, R. B.; JONES, E. L.; ENSLEY, H. E.; BROWDER, I. W. E DI LUZIO, E. N. R. Development, phisicochemical characterization and preclinical efficacy evalution of water soluble glucan sulfate derives from *Saccharomyces cerevisiae*. **Immunopharmacology**, v. 22, p. 139-156, 1991.

WILLIAMS, D. L. SHERWOOD, E. R. BROWDER, I. W.; MCNAMEE, R. B. Pre-clinical safety evaluation of soluble glucan. **International Journal of Immunopharmacology**, v.10, n.4, p.405-414, 1988a.

WILLIAMS, D.L.; SHERWOOD, E. R.; BROWDER, I. W.; MCNAMEE, R. B.; JONES, E. L.; RAIUNIC, J.; DI LUZIO, N. R. Effect of glucan on neutrophil dynamics and immune function in *escherichia coli* peritonitis. **Journal of Surgical Research**, v. 44, p. 54-61, 1988b.

YUN, C. H.; Estrada, A. Kessel, A. V.; Park, B. C.; Laarveld, B.  $\beta$ -Glucan, extracted from oat, enhances disease resistance against bacterial and parasitic infections. **Immunology and Medical Microbiology**, v. 35, p. 67-75, 2003.

ZHANG, B.; GUO, Y.; WANG, Z. The modulating effect of  $\beta$ -1,3/1,6–glucan suplementation in the diet on performance and immunological responses of broiler chickens. **Asian Australasian Journal Animal Sciences**, v. 21, n. 2, p. 237-244, 2008.

ZHANG, S.; LIAO, B.; LI, X.; LI, L.; MA, L.; YAN, X. Effects of yeast cell walls on performance and immune responses of cyclosporine A-treated, immunosuppressed broiler chickens. **British Journal of Nutrition**, v. 107, p. 858-866, 2012.

ZIMMERMAN, J. W.; LINDERMUTH, J.; FISH, P. A.; PALACE, G. P.; STEVENSON, T. T.; DEMONG, D. E. A Novel carbohydrate-glycosphingolipid interaction between a  $\beta$ -(1-3)-glucan immunomodulator, pgg-glucan, and lactosylceramide of human leukocytes. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 3, p. 22014–22020, 1998.