

Associação entre macro e micronutrientes e resposta imunológica

Laylla Caroline Vieira Nobre¹, Nathália Zenaide Durães Soares², Caroline Liboreiro Paiva³, Juliana Pinto de Lima⁴

¹Estudante do Instituto de Ciências Agrárias, Montes Claros, Brasil (nobrelaylla@gmail.com)

²Estudante do Instituto de Ciências Agrárias, Montes Claros, Brasil (nduraes370@gmail.com)

³Docente do Instituto de Ciências Agrárias, Montes Claros, Brasil (carolinepaiva7@gmail.com)

⁴Docente do Instituto de Ciências Agrárias, Montes Claros, Brasil
(juliana_pinto_lima@hotmail.com)

RESUMO: A carência no consumo de alimentos nutritivos está associada ao mau funcionamento do sistema imune. Uma nutrição adequada é crucial para garantir um bom fornecimento das fontes de macronutrientes e micronutrientes necessários ao desenvolvimento, manutenção e expressão da resposta imune. As deficiências de vitaminas e de minerais tendem a ser consideradas como distúrbios distintos. No entanto, quando as calorias são insuficientes, as vitaminas e os minerais também tendem a ser. Dessarte, este trabalho tem o objetivo de fazer um apanhado dos estudos que investigam a associação entre resposta imune em decorrência da má ingestão de nutrientes.

PALAVRAS-CHAVE: Nutrição, alimentação e resposta imunológica.

1 INTRODUÇÃO

A desnutrição, muitas vezes chamada de má nutrição, é um desequilíbrio entre os nutrientes que o corpo precisa e os nutrientes que o corpo obtém (consumo excessivo de proteínas, gorduras, vitaminas, minerais ou outros suplementos dietéticos). Em contrapartida, a desnutrição pode ser resultado de distúrbios (a exemplo do câncer, AIDS e depressão) ou medicamentos que interferem na ingestão, no metabolismo ou na absorção de nutrientes (MSD).

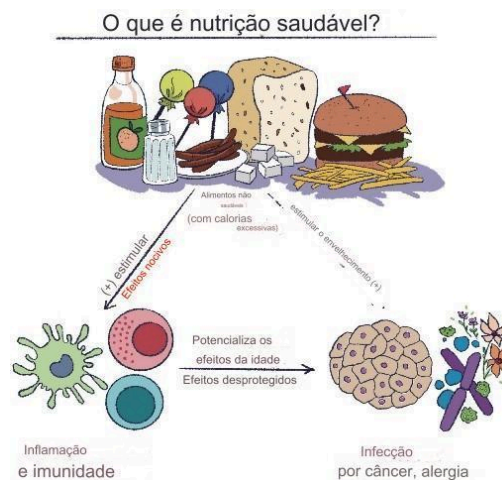
De acordo com a Merck Sharp & Dohme (MSD), a desnutrição é uma deficiência básica de calorias ou proteínas. As deficiências de vitaminas e de minerais tendem a ser consideradas como distúrbios distintos. No entanto, quando as calorias são insuficientes, as vitaminas e os minerais também tendem a sê-lo.

A carência no consumo de alimentos nutritivos está intimamente ligada ao mau funcionamento do sistema imune. As células imunológicas dependem de uma nutrição adequada, portanto, o consumo inadequado de nutrientes está associado ao desenvolvimento de doenças (GOMBART, 2020) e infecções (ALPERT, 2017). É necessário compreender o significado de uma alimentação adequada e concomitantemente reconhecer os efeitos nocivos de alguns alimentos (Figura 1).

Uma dieta com alto índice glicêmico (IG), exemplificada na figura 1, induz hiperglicemia, que

ativa o estresse oxidativo e aumenta as citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6 e TNF- α , em indivíduos saudáveis e com menos tolerância à glicose (Souza et al., 2020). Uma dieta pró-inflamatória, caracterizada por um aumento no Índice de Inflamação Dietética (DII), está associada à inflamação sistêmica de baixo grau e ao aumento do risco de câncer, incluindo câncer de próstata, mama, colorretal, pneumonia e pâncreas (Bodén et al., 2019).

Figura 1. Alimentos pró-inflamatórios que impactam o sistema imunológico.



Fonte: Munteanu, C. Schwartz, B. 2022.

Uma boa ingestão de nutrientes é crucial para garantir o fornecimento de fontes de macronutrientes e micronutrientes necessários ao desenvolvimento, manutenção e expressão da resposta imune. Segundo Wu, *et al.*, o consumo de alimentos que contenham ácidos graxos, zinco, vitamina D/E pode afetar positivamente a função imunológica, diminuir o risco de infecção e modular condições inflamatórias crônicas e autoimunes. Dessarte, este trabalho tem o intuito de fazer um apanhado dos estudos que investigam a relação da modulação da função imunitária por ingestão de nutrientes e a associação com a resposta imune.

2 OBJETIVO

Este trabalho tem o objetivo de fazer um apanhado dos estudos que investigam a associação entre resposta imune em decorrência da ingestão de macro e micronutrientes.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- A. Nutrientes envolvidos na mediação de respostas pró e antiinflamatórias.
- B. Evidenciar a relação da modulação da função imunitária por vitamina A, B1, B2, B3, B12, C e D, zinco e selênio (minerais), arginina e triptofano (aminoácidos) e alguns ácidos graxos.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Será resumido, até certo ponto, alguns dados acumulados desde 1993 até à data atual, relacionados com a modulação da função imunitária por certos micros e macronutrientes e enfatizar a sua importância na manutenção da saúde humana.

4. NUTRIENTES ENVOLVIDOS NA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

A ingestão de nutrientes é um determinante da resposta imune por afetar a expressão gênica e as vias metabólicas (DAVINELLI, 2012). Portanto, torna-se viável esclarecer os efeitos de nutrientes específicos em alguns processos. Para tanto, será abordado a influência das vitaminas A, B1, B2, B3, B12, C e D, dos minerais zinco e selênio, dos aminoácidos arginina e triptofano e dos ácidos graxos, como ômega 3 e ômega 6.

Vitamina E

A vitamina E protege a integridade das membranas celulares contra danos causados por radicais livres. A forma α -tocoferol da vitamina E protege contra a peroxidação de ácidos graxos poliinsaturados (causa danos celulares) e pode levar a respostas imunológicas inadequadas (Traber, 2007).

De acordo com Lee (2018), a vitamina E aumenta a proliferação de linfócitos, os níveis de imunoglobulinas, as respostas antigênicas, a atividade citotóxica das células NK, aumenta a produção de IL-2 e a citocinas pró-inflamatórias (relevantes na infecção viral). O estudo de Moriguchi, (2000) determinou que a falta de vitamina E prejudica os aspectos humorais e mediados por células da imunidade adaptativa, incluindo a função das células B e T. Portanto, a ingestão de vit E melhora as funções mediadas por células T e a proliferação de linfócitos (Haryanto, 2015).

Vitamina A

No organismo humano a vitamina A pode ser encontrada de três formas, o retinol, retinal e o ácido retinóico (AR). Sob condições inflamatórias, o AR pode causar estimulação da inflamação intestinal (PINO-LAGOS, 2010. RAMPAL, 2016). Para mais, na presença de citocinas como IL-1, IL-6, IL-12 e óxido nítrico, o AR pode afetar a atividade dos macrófagos (ROY, 2019). Além disso, a vitamina A estimula a expansão e diferenciação de Th1, Th2, Th17 e Th9 (Figura 2), sendo capaz de promover a resposta antiinflamatória Th2 pela expressão de IL-12 e IFN γ que são sintetizados pelos linfócitos Th1 (MAGGINI, 2008). Em 1996 um estudo de *Bold et al.* demonstrou que alguns compostos da vit A tem efeito antitumoral nas linhas pancreáticas. Em 2016, Cicconi e Lo-Coco (2016) também relataram efeito antitumoral de um metabólito endógeno, o ácido all-trans-retinoico (ATRA). Todavia, neste estudo, foi elucidado em um dos subtipos mais graves da leucemia mieloide aguda, a LPA (leucemia promielocítica).

Vitamina C

A vitamina C também pode influenciar na resposta imunológica, uma vez que a mesma apresenta ação antioxidante para o funcionamento das células, além de fortalecer as barreiras do sistema imune inato (LAURINDO, 2021). Segundo Cárcamo *et al.* (2004), a vitamina C é responsável por interromper a ação das citocinas pró-inflamatórias e inibir o início da reação NF- κ B. provocar o deslocamento de neutrófilos para locais

infectados (BOZONET, 2015), além de atuar como cofator nas vias de síntese de vasopressina e norepinefrina em infecções graves (CARR, 2015). A vit C está envolvida na regulação da atividade do fator 1-alfa induzível por hipóxia (HIF-1 α), o que torna possível a viabilidade dos neutrófilos sob condições hipóxicas (HIROTA, 2005), retardando a apoptose. Segundo Huijskens *et al.* (2015), em cultura tumoral, a adição de ácido ascórbico resultou em maior proliferação de células NK sem influenciar a funcionalidade das mesmas.

Vitamina D

A vitamina D, nas infecções virais, regula a homeostase, aumentando a expressão de genes que codificam enzimas antioxidantes, formando uma barreira física e melhorando a imunidade inata e adaptativa (RONDANELLI, 2018). Esta, é sintetizada na pele por radiação ultravioleta, e forma 25-hidroxi-vitamina D no fígado. Posteriormente, forma-se o calcitriol, que se liga a elementos de resposta em regiões promotoras de genes específicos (PRIETL, 2013), reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e alguns tipos de interferon, aumentando a produção de anti-inflamatórios (GOMBART, 2020). A vista disso, para Wu (2018), a ingestão correta de vitamina D ajuda a manter/fortalecer a defesa contra infecções. A nível molecular, de acordo com Boonstra (2001), esta, é capaz de aumentar o número de citocinas como IL-10, IL-4 e IL-5, resultando na atividade de Th2 que ativam células B (responsável pela produção de anticorpos). Conforme Krishnan (2010), o calcitriol pode ser usado como agente preventivo no tratamento de câncer.

Vitamina B1, B2, B3 e B12

Segundo Scalabrino (2009), do ponto de vista imunológico, a vitamina B1 (Tiamina) está envolvida no controle do metabolismo imunológico (MATHIS e SHOELSON, 2011). A B1 está ligada à estimulação da expressão das citocinas pró inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF- α e à neuroinflamação, através do seu envolvimento na supressão da atividade pró-oxidativa nas células microgliciais (SHOEB, 2012). A riboflavina, ou vitamina B2, participa de atividades antioxidantes e anti-inflamatórias, principalmente nos pulmões (MIKKELSEN e APOSTOLOPOULO, 2019), bloqueando a ativação do NF- κ B. Além disso, através da super expressão da catalase e da síntese do óxido nítrico, a vitamina B2 pode reduzir o estresse oxidativo (AL-HARBI, 2015). Na defesa da mucosa intestinal, as células T invariáveis associadas à

mucosa (MAIT) são ativadas por derivados metabólicos da riboflavina ligados à proteína MR1 (COWLEY1, 2014). A vitamina B3, a niacina, é conhecida como precursora de NADP e NAD (componentes anti-inflamatórios). Esta, é responsável pela diminuição de citocinas pró-inflamatórias de macrófagos, como IL-6 e IL-1 (ZHOU, 2014). A vitamina B12 (cobalamina) tem uma relação negativa com TNF- α , afetando as respostas pró e anti-inflamatórias (POPA, 2007). De acordo Li, (2008), a deficiência de vitamina B12 está associada à atividade anormal do TNF- α , culminando numa resistência à insulina. Um estudo feito em 2019, por Arendt *et al.* demonstrou que os níveis plasmáticos elevados de cobalamina podem ser um marcador de cancro oculto.

Minerais: zinco e selênio

Em relação aos minerais, conforme abordado por Mocchegiani (1995), o zinco é um micronutriente importante para manter a homeostase do sistema imunológico. Sua deficiência traz impactos negativos para o desenvolvimento e as funções das células da imunidade inata (exemplo dos macrófagos e natural killer) e adaptativa (incluindo proliferação de linfócitos). O Zn pode inibir a via do fator nuclear kappa-intensificador da cadeia leve das células B ativadas (NF- κ B), regular a diferenciação de células Th17 e Th9 e iniciar o crescimento da população de células Treg (Figura 2). No mais, o fator de transcrição NF- κ B e a produção de citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e fator de necrose tumoral (TNF- α) podem ser reprimidas pelo zinco, como mostra a Figura 2 (BRIEGER, 2013).

Outro micronutriente importante é o selênio. Conforme estudos de Safir *et al.* (2003) e Weitzel e Wendel (1993), o aminoácido selenocisteína é capaz de coordenar algumas reações metabólicas, como por exemplo, a síntese da enzima lipoxigenase que pode estar envolvida na produção de mediadores inflamatórios. Além disso, está envolvido no funcionamento do metabolismo da tireoide, atuando como regulador da produção do hormônio tireoidiano (GROFF, J. L.; SMITH, J. L.; GROPPER, S. S. 2011).

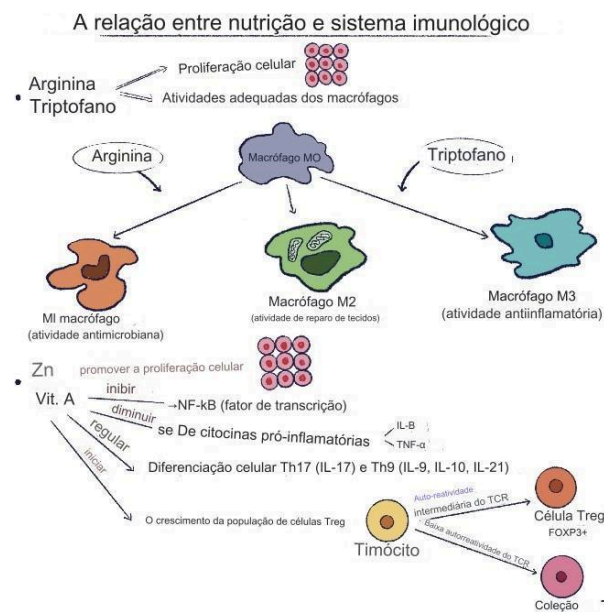
Em estudo realizado por Al-Mubarak, van der Meer e Boomer (2021) observou-se que as baixas concentrações de selênio colaboram para ocorrência de estresse oxidativo, bem como inflamação e insuficiência do hormônio tireoidiano. Sendo assim, infere-se que tal micronutriente, quando ausente ou presente em baixa quantidade no organismo, leva ao

desenvolvimento de casos como o hipotireoidismo. Ainda, o estudo aponta que níveis de selênio menor que 100 ug/L prevalecem em cerca de 70% dos indivíduos que apresentam problemas cardíacos, em conjunto com a falta de exercício físico e uma baixa qualidade de vida.

Além dos micronutrientes, os macronutrientes, como proteínas e aminoácidos, também desempenham um papel importante na atividade do sistema imunológico.

Aminoácidos como arginina e triptofano estão presentes e têm função na atividade imunológica adequada dos macrófagos. Os macrófagos são caracterizados por variações na sua plasticidade e polarização em resposta a mudanças no ambiente intracelular. Eles são capazes de se transformar em diferentes subtipos dependendo do microambiente intracelular e das diferentes moléculas sinalizadoras (Figura 2).

Figura 2. A relação entre nutrição e sistema imunológico.



Fonte: Munteanu, C. Schwartz, B. 2022.

Aminoácidos: arginina e triptofano

Conforme Meng *et al.* (2017) a arginina é capaz de conter os danos intestinais e restabelecer o equilíbrio imunológico da mucosa em doenças intestinais de humanos, induzindo o declínio do

estresse oxidativo e provocando a redução da inflamação do intestino (Valentová, 2013). Wang (2011) e Stempin (2010) sugerem que o gene ARG1 (arginase, liver) tem efeitos positivos em certas doenças inflamatórias através da ação anti-inflamatória. De acordo com Sica e Mantovani (2012), a arginina está relacionada a um mecanismo imunoregulador que envolve a enzima arginase 1, modulando a resposta dos macrófagos M2 e inibindo os M1 (Figura 2).

O triptofano é necessário para a atividade imunológica e síntese proteica, dessa forma, torna-se indispensável para a divisão e desenvolvimento celular (LANSER *et al.*, 2020). Por não ser sintetizado pelo corpo humano, é necessário que seja obtido na ingestão de alimentos (RICHARD, 2009), a exemplo do leite, queijo, laticínios, ovos, carnes, peixes, grão de bico, cacau, castanha de caju e banana. Segundo Platten *et al.* (2019), o Trp serve como substrato para a biossíntese e formação de serotonina, quinurenina (Kyn) e indóis. Quando se trata de câncer, infecções, doenças autoimunes ou problemas cardiovasculares, a proporção sérica Kyn/Trp pode representar um marcador de inflamação que está relacionada com a atividade da enzimaIDO (Schrocksadel, 2005).

Ácidos graxos: ômega-3 e ômega-6

Os ácidos graxos poliinsaturados (PUFA) de 20 carbonos, araquidônicos (ARA) e eicosapentaenicos (EPA), dão origem aos eicosanóides que participam diretamente do processo inflamatório. Quanto aos ácidos graxos, os poliinsaturados (PUFAs), são divididos em dois grupos principais: ômega-3 e ômega-6. Estes, simultaneamente com o colesterol, modulam a intensidade e a duração da resposta inflamatória (CALDER, 2017) e contribuem para restaurar a homeostase da função celular (JOFFRE, 2020).

De acordo com Fan *et al.* (2018), os ômega-3 modulam as membranas plasmáticas das células T e a fosforilação e proliferação oxidativa, além de inibir a diferenciação Th1 e Th17. No entanto, tem um efeito menor no desenvolvimento de Th2 e Treg (Switzer, 2004). Os efeitos protetores dos PUFA n-3 foram relatados em condições de inflamação crônica, como asma, DII, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, e distúrbios autoimunes, como artrite reumatoide (CALDER, 2017 - 2015).

5. CONCLUSÕES

A partir das referências citadas acima, conclui-se que os macros e micronutrientes são

necessários para diferentes etapas do sistema imunológico. Posto isso, é certo afirmar que a ingestão de nutrientes afeta benéficamente o sistema imunológico, além de modular condições inflamatórias.

6. REFERÊNCIAS

- Al-Harbi N, Imam F, Nadeem A, Al-Harbi M, Korashy H, Sayed-Ahmed M, et al. **Riboflavin attenuates lipopolysaccharide-induced lung injury in rats.** *Toxicol Mech Methods*. (2015) 25:417–23.
- Al-Mubarak, A. A. Van Der Meer, P. Bomer, N. **Selenium, selenoproteins, and heart failure: current knowledge and future perspective.** *Current Heart Failure Reports*, n. 18, p. 122-131, 2021.
- Alpert, P. **The role of vitamins and minerals on the immune system.** *Home Health Care Manag. Pract.* 2017, 29, 199–202.
- Arbeloa, C. S. Monzón, L. L. Foncillas, J. P. et al. **Malnutrition Screening and Assessment.** *Nutrients* 2022, 14(12), 2392; <https://doi.org/10.3390/nu14122392>.
- Arendt J, Sørensen H, Horsfall L, Petersen I. **Elevated vitamin B12 levels and cancer risk in UK primary care: a THIN database cohort study high plasma B12 levels and cancer risk in primary care.** *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. (2019) 28:814–21.
- Bodén S, Myte R, Wennberg M, Harlid S, Johansson I, Shivappa N, et al. (2019) **O potencial inflamatório da dieta na determinação do risco de câncer; Uma investigação prospectiva de dois escores de padrões alimentares.** *Electronic Journal Collection Health | Vol. Sup. 22 | e571 | DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e571.2019>*
- Bold R, Ishizuka J, Townsend C Jr., Thompson J. **All-trans-retinoic acid inhibits growth of human pancreatic cancer cell lines.** *Pancreas*. (1996) 12:189–95.
- Boonstra A, Barrat F, Crain C, Heath V, Savelkoul H, O'Garra A. **1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4+ T cells to enhance the development of Th2 cells.** *J Immunol*. (2001) 167:4974–80.
- Bozonet S, Carr A, Pullar J, Vissers M. **Enhanced human neutrophil vitamin C status, chemotaxis and oxidant generation following dietary supplementation with vitamin C-rich SunGold kiwifruit.** *Nutrients*. (2015) 7:2574–88.
- Brieger A, Rink L, Haase H. **Differential regulation of TLR-dependent MyD88 and TRIF signaling pathways by zinc ions.** *J Immunol*. (2013) 191:1808–17. doi: 10.4049/jimmunol.1301261
- Calder PC. **Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: effects, mechanisms and clinical relevance.** *Biochim Biophys Acta* (2015) 1851:469–84.
- Calder PC. **Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecule to man.** *Biochem Soc Trans*. (2017) 45:1105–15.
- Calder, P.C. **Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: From molecules to man.** *Biochem Soc Trans*. 45 (2017), pp. 1105-1115.
- Cárcamo J, Pedraza A, Bórquez-Ojeda O, Zhang B, Sanchez R, Golde D. **Vitamin C is a kinase inhibitor: dehydroascorbic acid inhibits I κ B α kinase β .** *Mol Cell Biol*. (2004) 24:6645–52.
- Carr A, Shaw G, Natarajan R. **Ascorbate-t vasopressor synthesis: a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock?** *Crit Care*. (2015) 19:418.
- Cicconi L, Lo-Coco F. **Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia.** *Ann Oncol*. (2016) 27:1474–81.
- Cowley S. **MAIT cells and pathogen defense.** *Cell Mol Life Sci*. (2014) 71:4831–40.
- Davinelli, S. Willcox, D. C. Scapagnini, D. **Extending healthy ageing: Nutrient sensitive pathway and centenarian population.** *Immun Ageing*. 2012 Apr 23:9:9.
- Fan YY, Fuentes NR, Hou TY, Barhoumi R, Li XC, Deutz NEP, et al. **Remodelling of primary human CD4+ T cell plasma membrane order by n-3 PUFA.** *Br J Nutr*. (2018) 119:163–75.
- Gombart A, Pierre A, Maggini S. **A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection.** *Nutrients*. (2020) 12:236.

- GROFF, J. L.; SMITH, J. L.; GROPPER, S. S. **Nutrição Avançada e Metabolismo Humano: Selênio**. 5 ed., São Paulo, 2011.
- Haryanto, B.; Suksmasari, T.; Wintergerst, E.; Maggini, S. **Multivitamin supplementation supports immune function and ameliorates conditions triggered by reduced air quality**. *Vitam. Miner.* 2015, 4, 1–15.
- Hirota K, Semenza G. **Regulation of hypoxia-inducible factor 1 by prolyl and asparaginyl hydroxylases**. *Biochem Biophys Res Commun.* (2005) 338:610–6.
- Huijskens M, Waleczak M, Sarkar S, Atrafi F, Senden-Gijsbers B, Tilanus M, et al. **Ascorbic acid promotes proliferation of natural killer cell populations in culture systems applicable for natural killer cell therapy**. *Cytotherapy.* (2015) 17:613–20.
- Joffre, C. Dinél, A.L. Chataigner, M. Pallet, V. Layé, S. **n-3 polyunsaturated fatty acids and their derivatives reduce neuroinflammation during aging**. *Nutrients.* 12 (2020), pp. 647.
- Krishnan A, Trump D, Johnson C, Feldman D. **The role of vitamin D in cancer prevention and treatment**. *Endocrinol Metab Clin.* (2010) 39:401–18. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.011
- Lanser L, Kink P, Egger E, Willenbacher W, Fuchs D, Weiss G, et al. **Inflammation-induced tryptophan breakdown is related with anemia, fatigue, and depression in cancer**. *Front Immunol.* (2020) 11:249. doi: 10.3389/fimmu.2020.00249.
- Laurindo, A. A.; Reis, J. S.; Giorgetti, L. **Hábitos de consumo de suplemento de vitamina C durante a pandemia do COVID - 19: benefícios, riscos e o papel da assistência farmacêutica no uso racional**. *Revista Brasileira De Ciências Biomédicas*, v. 2, 2021.
- Lee, G.Y. Han, S.N. **The role of vitamin E in immunity**. *Nutrients*, 10 (2018), pp. 1614.
- Li Y, Jiang C, Xu G, Wang N, Zhu Y, Tang C, et al. **Homocysteine upregulates resistin production from adipocytes in vivo and in vitro**. *Diabetes.* (2008) 57:817–27.
- Mathis D, Shoelson S. **Immunometabolism: an emerging frontier**. *Nat Rev Immunol.* (2011) 11:81.
- Meng Q, Cooney M, Yepuri N, Cooney RN. **L-arginine attenuates interleukin-1 β (IL-1 β) induced nuclear factor kappa-beta (NF- κ B) activation in Caco-2 cells**. *PLoS One.* (2017) 12:e0174441. doi: 10.1371/journal.pone.0174441.
- Mikkelsen K, Apostolopoulos V. **Vitamin B1, B2, B3, B5, and B6 and the immune system**. In: M Mahmoudi, N Rezaei editors. *Nutrition and Immunity*. Cham: Springer (2019). p. 115–25.
- Mocchegiani E, Santarelli L, Muzzioli M, Fabris N. **Reversibility of the thymic involution and of age-related peripheral immune dysfunctions by zinc supplementation in old mice**. *Int J Immunopharmacol.* (1995) 17:703–18. doi: 10.1016/0192-0561(95)00059-B.
- Moriguchi, S. Muraga, M. **Vitamin E and immunity**. *Vitam Horm.* 2000;59:305-36. doi: 10.1016/s0083-6729(00)59011-6.
- Morley, J. E. **Desnutrição**. *Merck Sharp & Dohme (MSD)*. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/distúrbios-nutricionais/desnutrição/desnutrição>. Acesso: 26 mai. 2024.
- Munteanu, C. Schwartz, B. **The relationship between nutrition and the immune system**. *Nutr.* 08 de dezembro de 2022.
- Munteanu, C. Schwartz, B. **The relationship between nutrition and the immune system**. *Front Nutr.* 2022, Dec 8:9:1082500. doi: 10.3389/fnut.2022.1082500. eCollection 2022.
- Pino-Lagos K, Guo Y, Noelle R. **Retinoic acid: a key player in immunity**. *Biofactors.* (2010) 36:430–6.
- Platten M, Nollen E, Röhrig U, Fallarino F, Opitz C. **Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond**. *Nat Rev Drug Discov.* (2019) 18:379–401.
- Popa C, Netea M, Van Riel P, Van Der Meer J, Stalenhoef A. **The role of TNF- α in chronic inflammatory conditions,**

- intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J Lipid Res.* (2007) 48:751–62.
- Prasad AS. **Zinc in human health: effect of zinc on immune cells.** *Mol Med.* (2008) 14:353–7. doi: 10.2119/2008-00033.
- Priehl, B. Treiber, G. Pieber, T.R. Amrein. K. **Vitamin D and immune function.** *Nutrients.* (2013), pp. 2502-2521.
- Rampal R, Awasthi A, Ahuja V. **Retinoic acid–primed human dendritic cells inhibit Th9 cells and induce Th1/Th17 cell differentiation.** *J Leukocyte Biol.* (2016) 100:111–20.
- Richard D, Dawes M, Mathias C, Acheson A, Hill-Kapturczak N, Dougherty D. **L-tryptophan: basic metabolic functions, behavioral research and therapeutic indications.** *Int J Tryptophan Res.* (2009) 2:45–60. doi: 10.4137/IJTR.S2129.
- Rondanelli, M. Miccono, A. Lamburghini, S. et al. **Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds-Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds.** *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018. Apr 29:2018:5813095.
- Safir N, Wendel A, Saile R, Chabraoui L. **The effect of selenium on immune functions of J774. 1 cells.** *Clin Chem Lab Med.* (2003) 41:1005–11. doi: 10.1515/CCLM.2003.154
- Saunders, J., & Smith, T. (2010). **Malnutrition: causes and consequences.** *Clinical medicine* (London, England), 10(6), 624–627. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.10-6-624>.
- Scalabrino G. **Vitamin–regulated cytokines and growth factors in the CNS and elsewhere.** *J Neurochem.* (2009) 111:1309–26.
- Schrocksadel K, Wirleitner B, Winkler C, Fuchs D. **Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation.** *Clin Chim Acta.* (2006) 364:82–90. doi: 10.1016/j.cca.2005.06.013.
- Shoeb M, Ramana K. **Anti-inflammatory effects of benfotiamine are mediated through the regulation of the arachidonic acid pathway in macrophages.** *Free Radical Biol Med.* (2012) 52:182–90.
- Sica A, Mantovani A. **Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas.** *J Clin Invest.* (2012) 122:787–95.
- Sousa, D. J. M. de, Sousa, L. L. C. de, Rodrigues, J. R., Learte, L. R. S., & Santos, G. M. dos. (2020). **Influência do índice glicêmico dos alimentos sobre a concentração de marcadores pró-inflamatórios.** *Arch Health Invest* (2020) 9(1):106-109
- Stempin C, Dulgerian L, Garrido V, Cerban F. **Arginase in parasitic infections: macrophage activation, immunosuppression, and intracellular signals.** *J Biomed Biotechnol.* (2010) 2010:683485.
- Switzer KC, Fan YY, Wang N, McMurray DN, Chapkin RS. **Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids promote activation-induced cell death in Th1-polarized murine CD4+ T-cells.** *J Lipid Res.* (2004) 45:1482–92.
- Traber, M. G. Atkinson, J. **Vitamin E, antioxidant and nothing more.** *Free Radic Biol Med.* 2007 Jul 1;43(1):4-15.
- Valentová K, Vidlár A, Zatloukalová M, Stuchlík M, Vacek J, Šimánek V, et al. **Biosafety and antioxidant effect of a beverage containing silymarin and arginine. A pilot, human intervention cross-over trial.** *Food Chem Toxicol.* (2013) 56:178–83.
- Wang X, Chen Y, Qin W, Zhang W, Wei S, Wang J, et al. **Arginase I attenuates inflammatory cytokine secretion induced by lipopolysaccharide in vascular smooth muscle cells.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (2011) 31:1853–60.
- Weitzel F, Wendel A. **Selenoenzymes regulate the activity of leukocyte 5-lipoxygenase via the peroxide tone.** *J Biol Chem.* (1993) 268:6288–92. doi: 10.1016/S0021-9258(18)53251-
- Wu, D. Lewis, E. D. Pae, M. Meydani, S. N. **Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical**

Relevance. *Front. Immunol.* January 2019. Sec. Nutritional Immunology. Volume 9 - 2018.

Zhou E, Li Y, Yao M, Wei Z, Fu Y, Yang Z. **Niacin attenuates the production of pro-inflammatory cytokines in LPS-induced mouse alveolar macrophages by HCA2 dependent mechanisms.** *Int Immunopharmacol.* (2014) 23:121–6.