

## ANTIBIÓTICO, PREBIÓTICO, PROBIÓTICO E SIMBIÓTICO EM RAÇÕES DE FRANGOS DE CORTE E GALINHAS POEDEIRAS

*(Antibiotic, prebiotic, probiotic and symbiotic in feeds of broiler chickens and laying hens)*

Túlio Leite REIS<sup>1\*</sup>; Flávio Medeiros VIEITES<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), Km 47 Rodovia Antiga Rio São Paulo, Seropédica, RJ; <sup>2</sup>Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). \*E-mail: [tulioeis@hotmail.com](mailto:tulioeis@hotmail.com)

### RESUMO

Os antibióticos têm sido utilizados em rações de frangos de corte e galinhas poedeiras como aditivos visando melhorar a saúde do trato gastrointestinal desde a década de 50, no entanto, devido ao aparecimento dos microrganismos resistentes aos mesmos e a possibilidade do surgimento desse problema devido ao uso indiscriminado dessas moléculas, outros aditivos estão sendo usados em substituição. Os prebióticos, probióticos e simbióticos se destacam entre os aditivos equilibradores da microbiota, pois eles podem ser utilizados melhorando as condições luminiais do trato gastrointestinal, sem gerar resistência microbiana, podendo promover ganho em desempenho e em melhoria de qualidade de produtos avícolas, no entanto, resultados contrastantes muitas vezes são observados devido à diferenças dos produtos testados e nas metodologias empregadas.

**Palavras-chave:** Aditivos, microbioma, resistência microbiana.

### ABSTRACT

Antibiotics have been used in feeds of broiler chickens and laying hens as additives to improve the health of the gastrointestinal tract since the 1950s. However, due to the appearance of resistant microorganisms and the possibility of this problem due to the indiscriminate use of these molecules, other additives are being replaced. Prebiotics, probiotics and symbiotics stand out among the microbiota balancing additives, since they can be used to improve the luminal conditions of the gastrointestinal tract, without generating microbial resistance, and can promote gain in performance and quality improvement of poultry products, however results contrasts are often observed due to differences in the products tested and in the methodologies used.

**Key words:** Additives, microbioma, microbial resistance.

### INTRODUÇÃO

Os antibióticos têm sido usados nas formulações de rações de frangos de corte e galinhas poedeiras como aditivo melhorador de desempenho durante décadas, com o objetivo de manter a saúde do trato gastrointestinal das aves e permitir máximo desempenho (promovendo maior integridade e absorção da mucosa intestinal), mas devido a pressões políticas, causadas pelo aparecimento de microrganismos resistentes aos mesmos, o uso e comercialização desses produtos têm sofrido proibições e restrições de

países da União Europeia, Japão, Estados Unidos e também no Brasil, gerando: maior custo de produção, pior conversão alimentar, menor ganho de peso, aparecimento de enterites e agentes patogênicos no plantel. Em virtude dos malefícios causados pela retirada dos antibióticos como melhorador de desempenho das rações, muitos substitutos têm sido utilizados, entre se destacam os prebióticos, probióticos e simbióticos.

## DESENVOLVIMENTO

### **Antibióticos como melhoradores do desempenho**

Segundo o Compêndio Brasileiro de Alimentação Animal (2017), são substâncias administradas em produtos destinados à alimentação animal com a finalidade de melhorar a taxa de crescimento e/ou eficiência da conversão alimentar. Os antibióticos atuam no lúmen intestinal (não sendo absorvidos), inibindo microrganismos responsáveis por infecções subclínicas e reduzindo inflamações no epitélio intestinal, através da diminuição do número de bactérias patogênicas, bem como sua adesão à mucosa intestinal (SOARES, 1996). Com a maior integridade da parede intestinal ocorre maior absorção dos nutrientes, assim como menor gasto energético para repor as células danificadas pelos agentes patogênicos.

O início do uso de antibióticos como melhoradores de desempenho datam da década de 1940, quando foi observado que animais alimentados com micélios de *Streptomyces aureofaciens*, contendo resíduos de clorotetraciclina, melhoraram seu crescimento (NIEWOLD, 2007). Nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* aprovou o uso de antibióticos como aditivos animais sem receita veterinária em 1951 (JONES e RICKE, 2003), e na década de 1950 e 1960, cada Estado Europeu aprovou também suas próprias regulamentações nacionais sobre o uso de antibióticos nas rações animais. Esse uso de antibióticos nas rações animais, permitiu a realização de criações em grandes densidades, aumentando a produtividade e melhorando as taxas de crescimento em 4 à 8% e a conversão alimentar de 2 a 5% (AJUWON, 2015).

### **Resistência microbiana**

O primeiro pesquisador a relatar uma possível resistência de bactérias à antimicrobianos foi Alexander Fleming (próprio descobridor dos antibióticos, em 1928) que durante seu discurso em homenagem ao recebimento do prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina, em 1945, alertou sobre a possibilidade de doses subterapêuticas (subdosagens) gerarem microrganismos resistentes (MCCARTNEY, 2008).

Segundo Edens (2003), o uso de antibióticos pertencentes aos mesmos grupos de drogas terapêuticas possibilitou o surgimento de microrganismos resistentes às mesmas, gerando preocupação do ponto de vista da saúde animal e humana, entretanto, a Organização Mundial de Saúde (WHO, 1997), sugere que parte da resistência microbiana a antibióticos ocorra devido ao uso inadequado do mesmo (interrupção do medicamento antes do tempo preconizado pelo médico, falta de acompanhamento ou mesmo do retorno do paciente ao médico e automedicação).

A resistência microbiana ocorre quando as bactérias encontram maneiras de sobreviver aos antimicrobianos presentes no seu meio, modo este que pode ser através: menor absorção do antibiótico pela membrana da bactéria, minimizando ou impedindo totalmente o efeito; metabolizando o antibiótico em produtos não nocivos ou transformando-o em um produto com o qual a bactéria possa coexistir (EDENS, 2003).

As bactérias podem também transmitir essa resistência adquirida para outras, através dos métodos de: transformação = a bactéria consegue utilizar o DNA presente no meio; transdução = quando através de um vírus uma bactéria transfere material genético a outra; conjugação = quando através de uma fimbria (pili) uma bactéria transfere partes do seu DNA a outra.

Através desses processos as subdosagens de antibióticos podem exercer pressão de seleção nas colônias bacterianas permitindo o aparecimento de indivíduos cada vez mais resistentes aos antimicrobianos, e essas ainda podem ser transportadas para o solo, alimentos e ambientes aquáticos (SCHNEIDER *et al.*, 2011). Cortez *et al.* (2006), estudando a resistência de 29 cepas de *Salmonella* presentes em: águas de escaldamento, evisceração e resfriamento; nas carcaças, penas e fezes de frangos frente à ação de 12 antimicrobianos de uso comum na avicultura, concluiu que 86,2% das amostras foram resistentes ao aztreonam e à ampicilina, 72,4% à tetraciclina e 55,2% à amoxicilina/ácido clavulânico e sulfazotrim e atribui os resultados ao uso indiscriminado dos antibióticos.

O risco de aparecimento de resistência microbiana a várias drogas utilizadas no tratamento humano foi o principal motivo para a União Européia começar a regulamentar seu uso nas formulações de rações. Em 1970, é estabelecida a *Council Directive 70/524EEC*, que foi uma diretiva que regulamentou o uso de aditivos na alimentação animal, mas algumas adaptações regionais foram feitas de modo que cada país adotou medidas diferentes de proibição de antibióticos nas rações. A proibição do uso de antibióticos como melhorador de desempenho se deu primeiramente na Suécia em 1986, e seu exemplo foi seguido por outros países da União Européia (UE). Estimava-se que no mundo 27.000 toneladas de antibióticos eram utilizadas na indústria animal antes da proibição, sendo a União Europeia responsável pelo uso de 25% desta quantia, 50% desta quantidade destinada a fins terapêuticos, 25% usados como aditivo melhorador de desempenho e 25% usados como coccidiostático (BOATMAN, 1998). Uma séria discussão deve ser levantada quando se trata da proibição de antibióticos promotores de crescimento, visto que, o banimento dessas drogas em alguns casos não diminuiu a resistência microbiana e resultados observados em alguns países não se repetiram em outros. A retirada dos melhoradores de desempenho causou problemas à saúde animal, além de gerar queda de desempenho de frangos de corte, esse fato produziu um fato de inversão, onde as doses de antibióticos antes utilizados como melhorador de desempenho foram substituídas por medicamentos de uso terapêutico, já que aumentaram os casos de infecções (CASEWELL *et al.*, 2003).

Segundo Boel (2002), a resistência a antibióticos em *Enterococos* fecais parece, em geral, ter diminuído, apesar de casos de *Enterococcus faecium* resistentes à vancomicina terem sido encontrados em amostras de carne de frango. Quanto a resistência a *Salmonella spp*, esta não regrediu após a proibição na Dinamarca em 2001 (DANMAP, 2001), mas o pior caso parece ser o do *Campylobacter*, que tem aumentado constantemente

ao longo da última década (MINISTRY of FOOD AGRICULTURE and FISHERIES, 2001).

As perdas na produção na Suécia, 16 anos após a proibição dos melhoradores de desempenho, ainda não foram recuperados na produção suinícola. Na Dinamarca, aumentou a mortalidade de suínos, onde a maior parte está associado com infecções entericas, com aumento significativo dos casos de diarreia em leitões (WEGENER, 2002). Em frangos de corte, após a retirada da bacitracina, a população de bactérias do gênero *Clostridium* aumentou, gerando casos de enterite necrótica na França e na Dinamarca (MACCARTNEY, 2008).

O Brasil diferentemente da Europa não proibiu totalmente o uso de antibióticos como melhoradores de desempenho, no entanto, ao longo dos anos é cada vez menor a lista de substâncias permitidas. Com a proibição dos antimicrobianos pelos países da União Europeia e a crescente pressão popular pelo seu banimento nos demais países, muitos aditivos substitutos tem sido estudados. A simples retirada dos antimicrobianos não reduziu os problemas de resistência em alguns casos e ainda causou piora de desempenho dos animais nos países onde estas medidas foram tomadas. Além disso, os antibióticos administrados como terapêuticos, não apenas matam as bactérias patogênicas alvo, mas também destroem a microbiota geral do hospedeiro, que às vezes resulta em desequilíbrio bacteriano levando a diarreia e infecção secundária que são de difíceis tratamento (SULAKVELIDZE *et al.*, 2001). São necessárias alternativas para a substituição dos antimicrobianos, já que estes têm como principal objetivo a manutenção da saúde do trato gastrointestinal, que reflete diretamente no desempenho animal.

### **Prebióticos**

A escolha de um bom aditivo deve basear-se em dois fatores: aspecto econômico e segurança. Entre as alternativas aos antimicrobianos destacam-se os prebióticos, pois seu uso poderia eliminar problemas como resistência bacteriana e resíduos de antibióticos, além de melhorar a imagem dos produtos avícolas perante o mercado consumidor (ALBINO *et al.*, 2006).

O termo "prebiótico" foi usado pela primeira vez por Gibson e Roberfroid no ano de 1995 (BUTEL e WALIGORA-DUPRIET, 2016) e Segundo o Compêndio Brasileiro de Alimentação Animal (2017), os prebióticos não são digeríveis por bactérias patogênicas e nem pelas aves, sendo digeríveis por algumas bactérias benéficas. Esses produtos têm um efeito benéfico sobre o hospedeiro, estimulando seletivamente o crescimento e atividade de uma ou mais bactérias benéficas do cólon, melhorando a saúde intestinal do seu hospedeiro. São classificados como aditivo zootécnico equilibrador da flora. Eles promovem o crescimento das populações microbianas benéficas, pela melhora nas condições luminais, nas características anatômicas do trato gastrointestinal e no sistema imunológico (SILVA e NÖRNBERG, 2003). Para ser considerado um prebiótico, a substância não pode ser hidrolisada no trato gastrointestinal, e deve ter ação seletiva somente para um limitado número de bactérias comensais benéficas, as quais terão crescimento e metabolismo estimulados, alterando favoravelmente ao microbioma intestinal (DIONISIO *et al.*, 2002). As principais fontes de prebióticos são alguns açúcares

absorvíveis ou não, fibras, peptídeos, proteínas, álcoois de açúcares e os oligossacarídeos. Outros compostos que também podem ser classificados como prebióticos para aves são os dissacarídeos transgalactosilatados, sendo essas as substâncias mais estudadas como aditivos em alimentação animal, esses são oligossacarídeos de cadeias curtas de açúcares simples, especialmente os frutoligossacarídeos (FOS), glucoligossacarídeos (GOS) e Mananoligossacarídeos (MOS), sendo eles aditivos de rações para animais não ruminantes, mas operando de maneira distinta (MACARI e FURLAN, 2005).

Os GOS são assimilados por espécies de *Bifidobacterium* sendo substratos para estas, entretanto eles não são absorvíveis por espécies patogênicas incluindo *Clostridium* e *Salmonella*, favorecendo a proliferação de espécies benéficas em detrimento das patogênicas (IJI e TIVEY, 1998), sendo observado a inibição na colonização de *Salmonella typhimurium* in vitro (OYOFO *et al.*, 1989) e in vivo em poedeiras (ISHIHARA *et al.*, 2000). De forma semelhante atua o FOS, que são polímeros ricos em frutose, podendo ser naturais, derivados de plantas (inulina) ou sintéticos, resultante da polimerização da frutose (GIBSON e ROBERFROID, 1995). Quando adicionados na ração fornecem carboidratos fermentáveis para as bactérias benéficas (*Lactobacilos acidophilus*, *Bifidobacterium* e *Enterococcus faecium*) minimizando as populações de bactérias patogênicas, como a *Escherichia coli* e *Salmonella*, por exclusão competitiva (SCAPINELLO *et al.*, 2001). A exclusão competitiva é o fenômeno de inibição da proliferação dos microrganismos patogênicos pela adição de determinados compostos que favorecem a multiplicação dos microrganismos naturais benéficos do trato gastrintestinal do hospedeiro (IMMERSEEL *et al.*, 2004).

O oligossacarídeo de manose (MOS) opera por um mecanismo mais complexo, sendo este derivado da parede celular interna de leveduras *Saccharomyces cerevisiae* (fungo unicelular aeróbio obrigatório ou anaeróbio facultativo, utilizada pelos homens há milhares de anos para produção de alimentos e bebidas), com uma estrutura complexa de manose fosforilada, glicose e proteína. Ela é obtida separando a parede celular do conteúdo intracelular e evaporando a baixa temperatura (*spray dry*) evitando a destruição da parte funcional da molécula de MOS (SPRING *et al.*, 2000). O MOS pode atuar de duas formas: seja pela adesão às bactérias patogênicas impedindo que estas iniciem um processo infeccioso ou modulando e preparando o sistema imune para o processo infeccioso.

Para uma bactéria iniciar o processo infeccioso é necessário que ela consiga aderir-se à superfície epitelial. Esta adesão ocorre através de glicoproteínas (lectinas) formando uma estrutura de glicocálix ou fimbrias. Os prebióticos derivados da parede celular de *Saccharomyces cerevisiae* tem a propriedade de aderirem a estes sítios de ligação, impossibilitando a adesão de bactérias patogênicas e conseqüentemente eliminando-as através dos movimentos peristálticos junto com as excretas (MACARI e MAIORKA, 2000).

Outra forma de atuação do MOS é através do seu efeito sobre o sistema imunológico. Spring e Privulescu (1998) constataram aumento de cerca de 25% de níveis de IgA secretória, quando foi adicionado MOS na ração de frangos de corte, também foi observado que ocorreu um aumento na resposta de macrófagos. O MOS é capaz de induzir a ativação de macrófagos por ocupar seus sítios receptores de manose nas glicoproteínas da superfície celular. Após a ativação desses macrófagos, inicia-se uma reação em cascata e

liberação de citocinas, o que caracteriza ativação da resposta imune adquirida (SAVAGE *et al.*, 1997).

Silva *et al.* (2009) trabalhando com a inclusão de extrato de levedura e prebiótico na ração de frangos de corte machos em diferentes temperaturas, concluiu que a inclusão do prebiótico resulta em maior ganho de peso em aves criadas em ambiente com temperatura baixa ao final de 21 dias de idade e aumenta a viabilidade de criação, independentemente da temperatura utilizada. Já a utilização de extrato de leveduras na ração pré-inicial tem efeito benéfico sobre a conversão alimentar de aves aos 21 dias de idade. Vários estudos evidenciam o efeito benéfico do uso da parede celular de *Saccharomyces cerevisiae* sobre o desenvolvimento das vilosidades intestinais, com o aumento da altura do vilo, nos três segmentos do intestino delgado, sendo este efeito mais acentuado na primeira semana de vida do frango (MACARI e MAIORKA, 2000; MACARI e FURLAN, 2005). Em galinhas poedeiras o uso de prebiótico melhorou a produção de ovos, aumentou a atividade da amilase pancreática e diminuiu a concentração de colesterol na gema (CHEN *et al.*, 2005), promoveu maior absorção de minerais, sobre tudo cálcio e fósforo, refletindo em uma melhor casca dos ovos (ŚWIĄTKIEWICZ *et al.*, 2010a) e maior resistência óssea (ŚWIĄTKIEWICZ *et al.*, 2010b), aumentou a contagem de *Bifidobacterium spp.* cecal e reduziu a de *Clostridium perfringens* (PINEDA-QUIROGA *et al.*, 2017).

Diferentes prebióticos baseados em carboidratos específicos atuam de maneiras distintas, em diferentes partes do TGI, um importante passo seria rastrear a integridade estrutural dos prebióticos durante seu trânsito através do TGI para elucidar sua estabilidade e por sua vez quais os membros da microbiota são responsivos à sua presença. Este estudo, combinado com a identificação da população de microbiota residente presente em cada uma das seções do TGI aviário pode ajudar a desenvolver veículos de distribuição mais eficazes para prebióticos específicos. Isso pode se tornar particularmente importante à medida que fontes mais complexas de compostos que provocam atividades “semelhantes a prebióticos” são introduzidas no manejo dietético de aves (RICKE, 2018).

## Probióticos

As primeiras pesquisas sobre probióticos foram realizadas por Ilya Mechnikov, um biólogo microbiologista ucraniano, que recebeu o prêmio Nobel em 1908 pelo seu trabalho em imunologia. Seus estudos foram baseados nas observações de Stamen Grigorov, um microbiologista búlgaro, que observou os benefícios do iogurte búlgaro para a saúde humana e identificou que o responsável por esse fato é um organismo vivo ativo presente neste alimento, o *Lactobacillus bulgaricus*, atualmente com a nomenclatura de *Lactobacillus delbrueckii* (GIBSON e ROBERFROID, 1995).

Probióticos podem ser definidos como microrganismos vivos, administrados em quantidades adequadas, que conferem benefícios à saúde do hospedeiro (SANDERS, 2003). Sua importância se dá no controle da população de microrganismos patogênicos, melhorando os parâmetros de desempenho animal.

Para ser considerado um probiótico, um micro-organismo deve preencher aos seguintes requisitos, segundo Fuller e Cole (1989): fazer parte normal do microbioma intestinal; sobreviver e colonizar rapidamente o intestino; ser capaz de aderir ao epitélio

intestinal do hospedeiro; sobreviver à ação das enzimas digestivas; ter ação antagonista aos microrganismos patogênicos; não ser tóxico e/ou patogênico; ser cultivável em escala industrial; ser estável e viável na preparação comercial e estimular a imunidade. Os principais microrganismos utilizados como probióticos são dos gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus* e também leveduras, podendo ser usados separadamente ou em combinações entre eles. *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* têm sido utilizadas mais extensivamente em humanos, enquanto espécies de leveduras, *Bacillus*, *Enterococcus* e *Saccharomyces* têm sido os organismos mais comuns usados na alimentação animal (SALMINEN *et al.*, 1998). Existem vários modos de ação dos probióticos, entre eles podem ser citados os seguintes:

**Exclusão competitiva:** pela incorporação de um número maior de indivíduos, a microbiota benéfica se adere em maior quantidade nos sítios de ligação do intestino, impedindo que os mesmos sejam ocupados por bactérias patogênicas. Essa maior concentração da microbiota benéfica também faz com que esta tenha vantagem na competição por nutrientes com a patogênica (CORCIONIVOSCHL *et al.*, 2010);

**Antagonismo direto:** *Salmonella* e *E. coli* podem ser inibidos principalmente por bactérias lácteas, através da produção de ácidos orgânicos e outras substâncias bactericidas. Ácido orgânico são ácidos fracos, de cadeia curta (C1-C7), que produzem menor quantidade de prótons por molécula ao se dissociarem (DIBNER e BUTTIN, 2002). Em aves, a presença de uma alta quantidade de *Lactobacillus*, promove um ambiente com pH baixo no papo muito importante para impedir ou diminuir a colonização de patógenos no trato digestivo (HINTON *et al.*, 2000), esses ácidos orgânicos produzidos por eles, além de acidificar o meio inibindo a multiplicação de microrganismos patogênicos, são capazes de atravessar sua membrana celular, dissociando-se no interior da célula e produzindo íons H<sup>+</sup>, acidificando o seu interior, gerando inibição do transporte de nutrientes e alteração na permeabilidade da membrana celular. As células reagem eliminando os prótons, tentando manter o pH constante. Esse mecanismo faz com que o gasto energético seja maior, reduzindo o crescimento celular microbiano, por sua vez os ânions do ácido impedem a síntese de DNA fazendo com que a proteína não se replique, reduzindo o metabolismo de aminoácidos e energético dos microrganismos (CHOCT, 2004).

**Estímulo ao sistema imunológico:** *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* estão relacionados com a ativação de macrófagos, proliferação de células T e produção de interferon (LEEDLE, 2000), são responsáveis também pela formação de mucinas, a camada de glicoproteínas que quando em contato com a água, formam uma película que lubrifica e protege o epitélio intestinal contra agentes patogênicos, formando uma barreira física entre o epitélio e o conteúdo do lúmen intestinal, evitando a ocorrência de processo inflamatório no intestino (OLIVEIRA-SEQUEIRA *et al.*, 2008). Quando adicionado em rações de aves o *B. subtilis*, promoveu menor infecção por *Salmonella sp.* e *Eimeria máxima*. Vários genes relacionados à imunidade, especialmente aqueles associados à resposta inflamatória, foram regulados positivamente no intestino de frangos tratados com probióticos (LILLEHOJ e LEE, 2012). Em frangos desafiados com *Salmonella entérica*, sorotipo

Heidelberg, Brazil (2014) observou que o uso de *Bacillus subtilis* nas rações, promoveu redução significativa na contagem bacteriana na carcaça, maior altura de vilosidade e maior contagem de linfócitos T, quando comparado com o controle, indicando que esse aditivo pode ser um importante aliado no controle da enfermidade.

**Efeito nutricional:** A redução do pH ocasionado pela produção de ácidos orgânicos, permite maior absorção de ácidos graxos de cadeia curta. Os probióticos aumentam também a digestão de fibras em aves, e aumentam a atividade enzimática (JIN *et al.*, 1997; LEEDLE, 2000).

**Redução na produção de amônia:** Jin *et al.* (1997), pesquisando probióticos contendo *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus faecium* e *Bacillus subtilis*, observaram que estes reduziram a concentração de amônia nas excretas de frangos.

Espécies probióticas pertencentes aos gêneros *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Aspergillus*, *Candida* e *Saccharomyces* têm um comprovado efeito benéfico sobre o desempenho do frango de corte, podendo substituir os antibióticos avilamicina e colistina nas rações sem perdas de desempenho (ROCHA *et al.*, 2010). Os probióticos em galinhas de postura podem promover: maior porcentagem de postura, redução dos níveis de amônia nas excretas (ZHANG e KIM, 2013), melhoria na digestibilidade ileal da maioria dos aminoácidos essenciais, com a exceção de histidina e fenilalanina, e promovem maiores concentrações séricas de IgA e IgM (ZHANG e KIM, 2014), melhor conversão alimentar, maior peso dos ovos, melhor qualidade de casca e menor quantidade de ovos quebrados, maior concentração de ácidos graxos poli-insaturados e menor concentração de colesterol nos ovos (MIKULSKI *et al.*, 2012).

O mecanismo que promove a redução dos níveis de colesterol na gema quando as aves são alimentadas com probióticos ainda não está bem elucidado, no entanto provavelmente está relacionado ao fato do aditivo induzir uma maior secreção de sais biliares, e esses são produzidos a partir de colesterol por hepatócitos e são conjugados com glicina e taurina. Esses ácidos entram no intestino delgado, onde são absorvidos e direcionados para o fígado, e uma diminuição na reciclagem do ácido biliar resultaria em uma redução das concentrações séricas de colesterol (ST-ONGE *et al.*, 2000).

Os efeitos do uso de probióticos na alimentação dos animais dependem da combinação das bactérias selecionadas, doses na ração e suas interações com produtos farmacêuticos, composição dos alimentos e condições de armazenamento (CHEN *et al.*, 2005).

### **Simbióticos**

São misturas de probióticos e prebióticos que afetam benéficamente o hospedeiro melhorando a sobrevivência e implantando suplementos vivos no trato gastrointestinal (COMPÊNDIO BRASILEIRO de ALIMENTAÇÃO ANIMAL, 2017). Esses aditivos quando fornecidos de forma conjunta, em um mesmo produto tem ação sinérgica melhorando o desempenho das aves, sem deixar resíduo nas carcaças. Como exemplo desse aditivo temos o FOS combinado com bifidobactérias.

Segundo Ferket *et al.* (2002), quando prebióticos e probióticos são administrados juntos ocorre uma manutenção da saúde do trato gastrointestinal, praticamente impossibilitando o estabelecimento de *E. coli*, *Clostridium* ou *Salmonella*. O efeito prebiótico impede a adesão da microbiota patogênica no epitélio intestinal, saturando os sítios de ligação da bactéria e eliminando-as junto com o bolo fecal, já o probiótico irá impedir que ocorra um processo inflamatório no intestino, melhorando as taxas de absorção e minimizando os gastos energéticos para reposição de células intestinais.

Ashraf *et al.* (2013), observaram que frangos de corte quando submetidos a estresse térmico (35 °C de temperatura e 75 % de umidade relativa), obtiveram maior integridade da mucosa intestinal quando receberam simbióticos na ração, em comparação com as aves que não receberam o aditivo. Tang *et al.* (2017), fornecendo prebiótico, probiótico e simbiótico, para poedeiras semipesadas, observou melhor consumo e a produção de ovos de 20 a 36 semanas de idade. No intervalo de idade de 20 a 52 semanas, observou-se melhor peso corporal, conversão alimentar e melhor peso, massa e tamanho do ovo, foi verificado também uma maior quantidade de linfócitos na idade de 36 e 52 semanas das aves quando utilizados os aditivos em comparação com o controle. Maiorka (2001), estudando o efeito da adição de prebiótico (parede celular de *Saccharomyces cerevisiae*), probiótico (*Bacillus subtilis*) e da associação de ambos (simbiótico) na dieta sobre o desempenho de frangos de corte, observou-se que o pior ganho de peso foi obtido nas aves que não receberam qualquer tipo de aditivo na dieta. A conversão alimentar, no período de 1 a 45 dias de idade, também foi influenciado pela presença do aditivo, concluindo que aves que não receberam o aditivo apresentaram pior conversão alimentar quando comparadas com as aves dos demais tratamentos.

È importante a seleção correta dos microrganismos escolhidos como probióticos, a dose utilizada, as fontes prebióticas e uma combinação de todos esses aspectos (CHAMBERS e GONG, 2011), assim como a via de administração e o estado sanitário do plantel, visto que no ambiente do trato gastrointestinal, a população existente e as relações entre os indivíduos são extremamente complexas e cada um desses fatores tem grande importância para a eficácia do simbiótico, fazendo com que existam discrepâncias entre os resultados dos diferentes autores. As respostas do sistema imunológico são ainda mais discordantes entre os trabalhos com frangos de corte e galinhas de postura (MURATE *et al.*, 2015), além disso as galinhas poedeiras apresentam um sistema imunológico mais consistente e permanente em comparação a frangos de corte (KOENEN *et al.*, 2002).

Outras combinações simbióticas podem ser possíveis à medida que se aprende mais sobre a digestibilidade dos frangos de corte e das galinhas poedeiras, com possibilidade de uso de outros nutrientes com outras funções benéficas para o hospedeiro (RICKE, 2018).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não há comprovações científicas de que o uso de antibióticos como aditivo melhorador de desempenho tenha gerado resistência microbiana, no entanto seu uso indiscriminado e equivocado pode ter contribuído para tal acontecimento tanto na medicina

veterinária, quanto humana. A proibição do uso desses produtos por alguns países gerou perda de desempenho dos animais, mostrando que não basta somente a sua retirada e sim uma substituição por produtos que não gerem resistência por microrganismos, não deixem resíduos e sejam capazes de manter a saúde do trato gastrointestinal.

O estudo de aditivos equilibradores da flora intestinal nas rações de frango de corte e galinhas poedeiras tem produzido resultados contrastantes, devido ao baixo desafio das instalações experimentais, quando comparado com os galpões comerciais de criação, já que o galpão experimental apresenta maior vazão sanitário e higiene, gerando um ambiente de menor contaminação microbiana, outro fator que pode interferir é o perfil e composição de cada produto comercial utilizado, sua dosagem e a via de administração (por alimentação ou água).

Com a proibição do uso de antibióticos pelos principais mercados é de extrema importância o estudo de substitutos a estes, tanto da importância na questão da saúde pública devido ao aparecimento de microrganismos resistentes as principais drogas, como também na maximização do desempenho no campo, já que a utilização de aditivos permite melhores índices zootécnicos. Sendo o Brasil um dos países mais importantes na cadeia avícola ele necessita se adequar as exigências dos seus principais mercados.

## REFERÊNCIAS

- AJUWON, K.M. Toward a better understanding of mechanisms of probiotics and prebiotics action in poultry species. *Journal of Applied Poultry Research*, v.25, n.2, p.277-283, 2015.
- ALBINO, L.F.T.; FERES, F.A.; DIONIZIO, M.A.; ROSTAGNO, H.S.; VARGAS JÚNIOR, J.D.; CARVALHO, D.C.O.; COSTA, C. Uso de prebióticos à base de mananoligossacarídeo em rações para frangos de corte. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v.35, p.742-749, 2006.
- ASHRAF, S.; ZANEB, H.; YOUSAF, M.S.; IJAZ, A.; SOHAIL, M.U.; MUTI, S.; REHMAN, H. Effect of dietary supplementation of prebiotics and probiotics on intestinal microarchitecture in broilers reared under cyclic heat stress. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, v.97, p.68-73, 2013.
- BOATMAN, M. Survey of antimicrobial usage in animal health in the European Union. Boatman consulting report for FEDESA, 1998. 1p.
- BOEL, J.; ANDERSEN, S. Effects of the termination of antimicrobial growth promoter use on antimicrobial resistance in bacteria from foods. Copenhagen. 2002. In: Abstracts of The International Invitational Symposium: Beyond Antibiotic Growth Promoters In: Food Animal Production. Anais...Copenhagen: Danish Veterinary Institute, and the Danish Institute of Agricultural Science, p.1-2, 2002.
- BRAZIL, T.V. Uso de vacina viva deletada e probiótico em frangos de corte infectados experimentalmente com *Salmonella enterica* sorotipo Heidelberg. 2014. 64p. Dissertação

(Mestrado em Ciência Animal) - Curso de Pós-graduação em Ciência Animal, Universidade Federal do Paraná, 2014.

BUTEL, M.J; WALIGORA-DUPRIET, A.J. Probiotics and prebiotics: what are they and what can they do for us? In: Henderson B, Nibali L editors The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology. Hoboken, 1ª ed., New Jersey, John Wiley & Sons, p.467–478, 2016.

CASEWELL, M.; FRIIS, C.; MARCO, E. MCMULLIN, P.; PHILLIPS, I. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v.52, p.159–161, 2003.

CHAMBERS, J.R.; GONG, J. The intestinal microbiota and its modulation for Salmonella control in chickens. *Food Research International*, v.44, n.10, p.3149-3159, 2011.

CHEN, Y.C.; NAKTHONG, C.; CHEN, T.C. Effect of chicory fructans on egg cholesterol in commercial laying hen. *International Journal of Poultry Science*, v.4, p.109–114, 2005.

CHOCT, M. Effects of organic acids, prebiotics and enzymes on control of necrotic enteritis and performance of broiler chickens. University of New England Armidale, p.27-01, 2004.

COMPENDIO BRASILEIRO DE ALIMENTAÇÃO ANIMAL. Sumario: Guia de aditivos. São Paulo, SP, 2017. 61p.

CORCIONIVOSCHI, N.; DRINCEANU, D.; POP, I.M.; STACK, D.; ŞTEF, L.; JULEAN, C.; BOURKE, B. The effect of probiotics on animal health. *Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies*, v.43, n.1, p.35-41, 2010.

CORTEZ, A.L.L.; CARVALHO, A.C.F.B.; IKUNO, A.A.; BÜRGER, K.P.; VIDAL-MARTINS, A.M.C. Resistência antimicrobiana de cepas de *Salmonella* spp. isoladas de abatedouros de aves. *Arquivos do Instituto Biológico*, v.73, n.2, p.157-163, 2006.

DA ROCHA, A.P.; ABREU, R.D.; MARQUES DA COSTA, M.D.C.M.; DE OLIVEIRA, G.J.C.; ALBINATI, R.C.B.; DA PAZ, A.S.; PEDREIRA, T.M. Prebióticos, ácidos orgânicos e probióticos em rações para frangos de corte. *Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal*, v.11, n.3, 2010

DANISH INTEGRATED ANTIMICROBIAL RESISTANCE MONITORING AND RESEARCH PROGRAMME - DANMAP. Use of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Bacteria from Food Animals, Food and Humans in Denmark. Danish Veterinary Laboratory, Copenhagen, Denmark, 2002. 8p.

DIBNER, J.J.; BUTTIN, P. Use of Organic Acids as a Model to Study the Impact of Gut Microflora on Nutrition and Metabolism. *Journal of Applied Poultry Research*, v.11, p.453–463, 2002.

DIONÍSIO, M.A.; BERTECHINI, A.G.; KATO, R.K.; TEIXEIRA, A.S. Prebióticos como promotores de crescimento para frangos de corte – Desempenho e rendimento de carcaça. *Ciência e Agrotecnologia*, v.39, p.1580-1587, 2002.

EDENS, F.W. An alternative for antibiotic se in poultry: probiotics. *Revista Brasileira de Ciência Avícola*, v.5, n.2, p.75-97, 2003.

FERKET, P.R.; PARKS, C.W.; GRIMES, J.L. Benefits of dietary antibiotic and mannanoligosaccharide supplementation for poultry, Indianapolis, 2002. In: Multi-State Poultry Meeting, Anais... Indianapolis: University of Illinois, 2002.

FULLER, R.; COLE, C.B. The scientific basis of the Probiotic concept in probiotics. *Theory and Applications*. B.A. Stark and J.M. Wilkinson. 1ª ed., Chalcombe. Publications, 1989. 14p.

GIBSON, G.R.; ROBERFROID, M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of Nutrition*, v.125, n.6, p.1401-1412, 1995.

HINTON, A.J.R.; BUHR, R.J.; INGRAM, K.D. Reduction of Salmonella in the crop of broiler chickens subjected to feed withdrawal. *Poultry Science*, v.79, p.1566-1570, 2000.

IJI, P.A.; TIVEY, D.R. Natural and synthetic oligosaccharides in broiler chicken diets. *World's Poultry Science Journal*, v.54, n.2, p.129-143, 1998.

IMMERSEEL, F.V.; CAUWERTS, K.; DEVRIESE, L.A. HAESEBROUCK, F.; DUCATELLE, R. Feed additives to control salmonella in poultry. *World Poultry Science Journal*, v.58, p.501-513, 2004.

ISHIHARA, N.; CHU, D.C.; AKACHI, S.; JUNEJA, L.R. Preventive effect of partially hydrolyzed guar gum on infection of Salmonella enteritidis in young and laying hens. *Poultry Science*, v.79, n.5, p.689-697, 2000.

JIN, L.; HO, Y.W.; ABDULLAH, N.; JALALUDIN, S. Probiotics in poultry: modes of action. *World's Poultry Science Journal*, v.53, p.351-368, 1997.

JONES, F.T.; RICKE, S.C. Observations on the history of the development of antimicrobials and their use in poultry feeds. *Poultry Science*, v.82, p.613-617, 2003.

KOENEN, M.E.; BOONSTRA-BLOM, A.G.; JEURISSEN, S.H.M. Immunological differences between layer-and broiler-type chickens. *Veterinary immunology and immunopathology*, v.89, n.1, p.47-56, 2002.

LEEDLE, J. Probiotics and DFMs-mode of action in the gastrointestinal tract., Campinas, SP, 2000. In: Simpósio Sobre Aditivos Alternativos Na Nutrição Animal, 2000, Anais... v.1, Campinas: Colégio Brasileiro de Nutrição Animal, p.25-40, 2000.

LILLEHO, J.H.S.; LEE, K.W. Immune modulation of innate immunity as alternatives-to-antibiotics strategies to mitigate the use of drugs in poultry production. *Poultry Science*, v.91, p.1286, 2012.

MACARI, M.; FURLAN, R.L. Probióticos, Campinas, SP, 2005. In: Conferência Apinco De Ciência e Tecnologia Avícolas, 2005, Anais... Campinas: FACTA, p.53-71, 2005.

MACARI, M.; MAIORKA, A. Função gastrointestinal e seu impacto no rendimento avícola, Campinas, SP, 2000. In: Conferência Apinco De Ciência e Tecnologia Avícolas, 2000, Anais... Campinas: FACTA, p.161-174, 2000.

MAIORKA, A.; SANTIN, E.; SUGETA, S.M.; ALMEIDA, J.G.; MACARI, M. Utilização de prebióticos, probióticos ou simbióticos em dietas para frangos. Revista Brasileira de Ciência Avícola, v.3, p.75-82, 2001.

McCARTNEY, E. O banimento de antibióticos promotores de crescimento na UE – implicações globais para a nutrição animal, Chapecó, SC, 2008. In: IX Simpósio Brasil Sul de Avicultura, Anais... Chapecó, p13-33, 2008.

MIKULEC, Z.; ŠERMAN, V.; MAS, N. LUKAC, Z. Effect of probiotic on production results of fattened chickens fed different quantities of protein. Veterinarski Archiv, v.69, n.4, p.199-209, 1999.

MIKULSKI, D.; JANKOWSKI, J.; NACZMANSKI, J. MIKULSKA, M.; DEMEY, V. Effects of dietary probiotic (*Pediococcus acidilactici*) supplementation on performance, nutrient digestibility, egg traits, egg yolk cholesterol, and fatty acid profile in laying hens. Poultry science, v.91, n.10, p.2691-2700, 2012.

MINISTRY OF FOOD, AGRICULTURE AND FISHERIES. Annual Report on Zoonoses in Denmark 2000. Danish Zoonosis Centre, Danish Veterinary Laboratory, Copenhagen, Denmark, 2001. 28p.

MURATE, L.S.; PAIÃO, F.G.; DE ALMEIDA, A.M.; BERCHIERI JR, A.; SHIMOKOMAKI, M. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics on laying hens and broilers challenged with *Salmonella Enteritidis*. The Journal of Poultry Science, v.52, n.1, p.52-56, 2015.

NIEWOLD, T.A. The nonantibiotic anti-inflammatory effect of antimicrobial growth promoters, the real mode of action? A hypothesis. Poultry Science, v.86, n.4, p.605-609, 2007.

OLIVEIRA-SEQUEIRA, T.C.G.D., RIBEIRO, C.M., GOMES, M.I.F.V. Potencial bioterapêutico dos probióticos nas parasitoses intestinais. Ciência Rural, v.38, p.2670-2679, 2008.

OTUTUMI, L.K.; GÓIS, M.B.; DE MORAES GARCIA, E.R.; LODDI, M.M. Variations on the efficacy of probiotics in poultry, Croatia, 2012. In: Probiotic in animals. 3ª ed., EC Rigobelo, Croatia InTech, 2012. 29p.

OYOFO, B.A.; DROLESKEY, R.E.; NORMAN, J.O.; MOLLENHAUER, H.H.; ZIPRIN, R.L.; CORRIER, D.E.; DELOACH, J.R. Inhibition by mannose of *in vitro* colonization of chicken small intestine by *Salmonella typhimurium*. Poultry Science, v.68, p.1351-1356. 1989.

PINEDA-QUIROGA, C.; ATXAERANDIO, R.; ZUBIRIA, I.; GONZALEZ-POZUELO, I.; HURTADO, A.; RUIZ, R.; GARCIA-RODRIGUEZ, A. Productive performance and cecal microbial counts of floor housed laying hens supplemented with dry whey powder

alone or combined with *Pediococcus acidilactici* in the late phase of production. *Livestock Science*, v.195, p.9-12, 2017.

RICKE, S.C. Impact of Prebiotics on Poultry Production and Food Safety. *Yale Journal of Biology and Medicine*, v.91, p.151-159, 2018.

SALMINEN, S.; BOULEY, C.; BOUTRON-RUAULT, M.C.; CUMMINGS, J.H.; FRANCK, A.; GIBSON, G.R.; ROWLAND, I. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *British Journal of Nutrition*, v.80, p.147-171, 1998.

SANDERS, M.E. Probiotics: considerations for human health. *Nutrition Reviews*, v.61, n.3, p.91-99, 2003.

SATO, R.N.; LODDI, M.M.; NAKAGHI, L.S.O. Uso de antibiótico e/ou probiótico como promotores de crescimento em rações iniciais de frangos. *Revista Brasileira de Ciência Avícola*, v.4, n.37, p.144-151, 2002.

SAVAGE, T.F.; ZAKREWSKA, E.I.; ANDREASEN, J.R. The effects of feeding mannan oligosaccharide supplemented diets to poult on performance and the morphology of the small intestine. *Poultry Science*, v.76, p.139, 1997.

SCAPINELLO, C.; FARIA, H.G.; FURLAN, A.L.; MICHELAN, A.C. Efeito da utilização de oligossacarídeo manose e acidificantes sobre o desempenho de coelhos em crescimento. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v.30, p.1272-1277, 2001.

SCHNEIDER, R.N.; NADVORNY, A.; SCHMIDT, V. Perfil de resistência antimicrobiana de isolados de *Escherichia coli* obtidos de águas superficiais e subterrâneas, em área de produção de suínos. *Biotemas*, v.22, n.3, p.11-17, 2011.

SILVA, K.S.; SILVA, J.D.T.; GRAVENA, R.A.; MARQUES, R.H.; HADA, F.H.; BARBOSA DE MORAES, V.M. Desempenho de frangos de corte de 1 a 21 dias de idade alimentados com rações contendo extrato de leveduras e probiótico e criados em diferentes temperaturas. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v.38, n.4, p.690-696, 2009.

SILVA, L.P.D.; NÖRNBERG, J.L. Prebiotics in nonruminants nutrition. *Ciência Rural*, v.33, n.5, p.983-990, 2003.

SOARES, L.L.P. Restrições e uso de aditivos (promotores de crescimento) em ração de aves. Visão do fabricante. Curitiba, PR, 1996. In: Conferência Apinco de Ciência e Tecnologia Avícola, 1996, Anais... Curitiba: Apinco, p.27-36, 1996.

SPRING, P.; PIRVULESCU, M. Mannanoligosaccharide: Its logical role as natural feed additive for piglets, Norttingham, 1998. In: *Biotechnology in The Feed Industry Annual Symposium*, 13, 1998, Anais... Norttingham: Norttingham University Press, 1998. p553.

SPRING, P.; WENK, C.; DAWSON, A.; NEWMAN, K.E. The effect of dietary mannanoligosaccharides on cecal parameters and the concentrations of enteric bacteria in the ceca of *Salmonella*-challenged broiler chicks. *Poultry Science*, v.79, n.2, 205-211, 2000.

ST-ONGE, M.; FARNWORTH, E.R.; JONES, P.J.H. Consumption of fermented and nonfermented dairy products: effects on cholesterol concentrations and metabolism. *The American journal of clinical nutrition*, v.71, n.3, p.674-681, 2000.

SULAKVELIDZE, A.; ALAVIDZE, Z.; MORRIS, J.G. Bacteriophage therapy. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, v.45, p.649-659, 2001.

ŚWIĄTKIEWICZ, S.; KORELESKI, J.; ARCZEWSKA, A. (2010a) Laying performance and eggshell quality in laying hens fed diets supplemented with prebiotics and organic acids. *Czech Journal of Animal Science*, v.55, n.7, p.294-304, 2010.

ŚWIĄTKIEWICZ, S.; KORELESKI, J.; ARCZEWSKA, A. Effect of organic acids and prebiotics on bone quality in laying hens fed diets with two levels of calcium and phosphorus. *Acta Veterinaria Brno*, v.79, n.2, p.185-193, 2010.

TANG, S.G.H.; SIEO, C.C.; RAMASAMY, K.; SAAD, W.Z.; WONG, H.K.; HO, Y.W. Performance, biochemical and haematological responses, and relative organ weights of laying hens fed diets supplemented with prebiotic, probiotic and synbiotic. *BMC Veterinary Research*, v.13, n.1, p.248, 2017.

TANG, S.G.H.; SIEO, C.C.; RAMASAMY, K.; SAAD, W.Z.; WONG, H.K.; HO, Y.W. Performance, biochemical and haematological responses, and relative organ weights of laying hens fed diets supplemented with prebiotic, probiotic and synbiotic. *BMC Veterinary Research*, v.13, n.1, p.248, 2017.

WEGENER, H.C. Banning antimicrobial growth promoters in Europe: Where does it make a difference? Washington, DC, 2002. In.: 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002, Anais... Washington: American Society for Microbiology, 2002.

WHO (World Health Organization). The medical impact of antimicrobial use in farm animals. WHO/EMC/ZOO/97.4. Berlin, Germany, 1997. 24p.

ZHANG, Z.F.; KIM, I.H. Effects of probiotic supplementation in different energy and nutrient density diets on performance, egg quality, excreta microflora, excreta noxious gas emission, and serum cholesterol concentrations in laying hens. *Journal of Animal Science*, v.91, n.10, p.4781-4787, 2013.

ZHANG, Z.F.; KIM, I.H. Effects of multistrain probiotics on growth performance, apparent ileal nutrient digestibility, blood characteristics, cecal microbial shedding, and excreta odor contents in broilers. *Poultry Science*, v.93, n.2, p.364-370, 2014.