PUBVET, Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia.

Manipulação de microrganismos intestinais em monogástricos: Revisão de literatura

Aluane Lima Breda[1], Marcelo Mota Pereira[1], Aracele Prates De Oliveira[2], Perecles Brito Batista[3], Philipe Gazzoli Farias[1], Daniel Lucas Santos Dias[1], Jaqueline Ferreira Macêdo[1], Kauana Santos de Lima[1], Rita Kelly Couto Brandão[1]

[1] Graduando em Zootecnia – UESB –Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – Itapetinga

[2] Zootecnista – Mestrando em Produção Animal - UESB – Universidade Estadual do Sudoeste da BAHIA – Itapetinga

[3] Zootecnista – Mestre em Produção Animal – Unioeste - Universidade Estadual Do Oeste Do Paraná - *Campus* De Marechal Cândido Rondon

RESUMO

Com propósito de melhorar as condições gastrintestinais e o desempenho animal existem no mercado aditivos que são utilizados nas rações para favorecer a manipulação de microrganismos intestinais. Os antibióticos são substâncias químicas produzidas por fungos, bactérias ou leveduras sendo capazes de destruir ou impedir o crescimento de microrganismos patogênicos. Os ácidos orgânicos são ácidos graxos voláteis de cadeia curta. Como exemplo temos os mais utilizados, o fumárico, o cítrico e o láctico. Probióticos são produtos constituídos por microrganismos vivos que, uma vez introduzidos no

organismo animal, influenciam beneficamente o hospedeiro através da melhoria do balanço microbiano intestinal. Os prebióticos podem ser definidos como sendo ingredientes alimentares não digeríveis que afetam beneficamente o animal por estimular o crescimento e a atividade de bactérias benéficas no intestino. O conceito de simbiótico alia o fornecimento de microrganismos probióticos juntamente com substâncias prebióticas específicas que estimulem seu desenvolvimento e atividade, potencializando o efeito de ambos os produtos.

Palavras-chave: antibiótico, microrganismos, probióticos, Simbiótico

Manipulation of intestinal microorganisms in monogástricos: Review of literature

ABSTRACT

In order to improve gastrointestinal conditions and animal performance in the market are additives that are used in the rations to encourage the manipulation of intestinal microorganisms. Antibiotics are chemicals produced by fungi, bacteria or yeast is able to destroy or prevent the growth of pathogenic microorganisms. The organic acids are volatile fatty acids short chain. Examples are the most used, fumaric, and the citric acid. Probiotics are products consisting of live microorganisms that, once introduced into the animal organism, beneficially affect the host by improving intestinal microbial balance. Prebiotics can be defined as nondigestible food ingredients that beneficially affect the animal by stimulating the growth and activity of beneficial bacteria in the gut. The concept of symbiotic alia the provision of probiotic microorganisms with specific prebiotics that stimulate their development and activity, enhancing the effect of both products.

Key-words: antibiotic, microorganisms, probiotics, Symbiotic

Introdução

O trato gastrintestinal representa um ecossistema dinâmico contendo

uma comunidade complexa de microrganismos micro-aerófilos e anaeróbicos que estão envolvidos na fermentação do alimento ingerido e de componentes secretados pelo hospedeiro. A microbiota é primariamente constituída por microrganismos pertencentes ao domínio *Bactéria.*

O sistema de produção animal pode submeter a fatores estressantes causando possíveis desequilíbrios da flora intestinal, o que resulta em enfermidades e conseqüente queda no desempenho e considerável prejuízo econômico.

Com propósito de melhorar as condições gastrintestinais e o desempenho animal existem no mercado aditivos que são utilizados nas rações para favorecer a manipulação de microrganismos intestinais, podemos citar os antibióticos e os ácidos orgânicos. Como alternativa tem merecido destaque os probióticos, os prebióticos e os simbióticos que serão usados para minimizar os prejuízos causados, tendo como diferencial, disponibilizar produtos mais saudáveis isento de resíduos e ausência do fenômeno de resistência.

Microbiota Intestinal

O trato gastrintestinal (TGI) apresenta várias porções e possuem funções e características morfológicas específicas. No TGI existe uma microflora natural de difícil definição e composta de aproximadamente 400 espécies em equilíbrio entre si e com o hospedeiro, desta forma é esperado que os microrganismos presentes sejam também específicos em cada local de colonização, assim, cada espécie microbiana colonizará segmentos do trato digestivo nos quais estará mais bem adaptada.

A presença dessa flora intestinal normal, em equilíbrio, é tão necessária quanto benéfica para o bem-estar do animal. Estima-se que 90% da microbiota seja composta por bactérias facultativas (Aeróbicas e Anaeróbicas) e produtoras de Ácido Láctico (*Lactobacillus* spp, *Bifidobacterium* spp), incluídas as bactérias exclusivamente aeróbicas como os *Bacterióides* spp,

Fusobacterium spp e *Eubacterium* spp. Os 10% restantes desta flora são constituídos de bactérias consideradas nocivas ao hospedeiro, entre estas a *Escherichia coli*, *Clostridium* spp e outras.

O desequilíbrio, em favor das bactérias indesejáveis, resulta em infecção intestinal severa que, em alguns casos, podem ser fatais. A intensificação dos sistemas de criação resultando no constante estresse a que estão expostos os animais, invariavelmente, pode alterar o equilíbrio intestinal e predispor a diversas infecções, além de reduzir os índices de produtividade. Contudo, em qualquer sistema de produção devemos buscar o equilíbrio entre os diferentes componentes da microbiota intestinal que é fundamental para o funcionamento normal e saudável da função digestiva e geral do hospedeiro.

O desenvolvimento da microbiota inicia-se ao nascimento do animal quando o TGI do feto é colonizado ainda no canal do parto e imediatamente ao entrar em contato com o ambiente. Dentro de poucas horas, após a exposição ao meio ambiente, abundante população microbiana se desenvolve rapidamente no trato intestinal. Inicialmente, *Escherichia coli* e espécies de *Streptococos* e *Clostrídios* proliferam, com baixo desenvolvimento de *Lactobacillus,* pois não há secreção de ácido clorídrico nas primeiras horas de vida. A mudança progressiva normal na população bacteriana, envolve diminuição da predominância de *Escherichia coli*, juntamente com a colonização predominante da população de outros microrganismos anaeróbios facultativos no intestino delgado (*Lactobacillus* e *Streptococcus*) e de uma população de anaeróbios estritos no intestino grosso (*Bacteróides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Fusibacterium*, *Clostridium*). A microbiota estabelecida após o nascimento, permanece constante, a não ser que mudanças na função fisiológica do hospedeiro, de seu ambiente ou a troca da dieta modifiquem o ambiente intra-luminal do trato digestivo.

Estudos em cães da raça Beagle mostraram que os colonizadores mais numerosos durante as primeiras horas de vida são *Bacteroides, Eubacteria,*

Bifidobacterium, Lactobacillos e cocos anaeróbicos, enquanto *Clostridium* e *Streptococcus* são mais tardios (Mentula, 2005).

Fernandez et al. (2000), citam os seguintes fatores como responsáveis pela regulação da microbiota intestinal:

1) Secreção gástrica do ácido clorídrico:

A secreção normal do ácido clorídrico mantém o ambiente estomacal relativamente estéril uma vez que destrói as bactérias que conseguem alcançar o estômago. O ácido clorídrico ainda previne a colonização e/ou invasão do trato digestivo por patógenos. Quando a secreção de ácido clorídrico é inibida ou reduzida no intestino delgado, há aumento do crescimento bacteriano (*E. coli* e *Clostridium*) na porção cranial deste segmento.

Em leitões a acidificação do estômago é mediada pelos ácidos clorídrico e lático. A produção de ácido clorídrico aumenta gradualmente com o avanço da idade. Como os leitões não alcançam a capacidade adulta de acidificação do estômago até os dois meses e meio de vida, o alto pH do estômago, por causa da insuficiente produção de ácido clorídrico, favorece a proliferação de bactérias patogênicas (Fuller, 1989).

2) Peristaltismo intestinal:

O peristaltismo intestinal e necessário para manter baixas concentrações de bactérias no intestino delgado prevenindo a multiplicação excessiva dos microrganismos numa determinada proporção do trato intestinal expulsando-os rapidamente e impedindo sua fixação e multiplicação. Quando ocorre a perda da função peristáltica, o número de bactérias gastrintestinais pode aumentar e microrganismos fecais podem aparecer na parte cranial do intestino delgado. Nestas circunstâncias *Bacteróides*, *Bifidobacteria* e coliformes passam a ser predominantes.

3) Barreira mucosa:

A barreira mucosa é uma camada de células com uma superfície protetora de mucopolissacarídeos e imunoglobulinas. Ela previne a colonização bacteriana, e por conseqüência, evita a invasão e aderência de bactérias patogênicas, dificultando a absorção de toxinas. Além disso, a população de bactérias não patogênicas, normalmente aderidas à superfície da mucosa, previne a colonização por bactérias patogênicas transientes. Sendo consideradas exceções *Shigella*, *Salmonella* e *E. coli*, são espécies enteroinvasivas e a barreira e efetiva em prevenir a invasão de um grande número de microrganismos intestinais.

4) Imunoglobulinas:

As imunoglobulinas são sintetizadas pelo hospedeiro na lâmina própria e são barreiras importantes contra doenças. As imunoglobulinas do tipo IgA são produzidas nas células do plasma e secretadas na superfície das células da mucosa, no entanto, são direcionadas a organismos específicos, potencialmente patogênicos; portanto, elas não regulam o número de bactérias normalmente existente no lúmen intestinal, mas visam diretamente os agentes patogênicos.

Nas aves o trato intestinal é o órgão de maior responsabilidade no desenvolvimento da imunidade geral inespecífica, uma vez que, diferente de todas as outras espécies animais, as aves não apresentam linfonodos. Seus órgãos linfóides, espalhados ao longo do trato intestinal, são as placas de peyer, tonsilas cecais, inclusive a bolsa de fabricius que é uma invaginação da parte final do trato digestivo. Estes tecidos captam antígenos disponibilizados no trato digestivo que estimulam as células "β", precursoras de imunoglobulinas "A"(IgA) e células "T", colaboradoras das placas de peyer, para o desenvolvimento de imunidade geral e inespecífica. Através do estímulo imunológico da mucosa, há produção de anticorpos tipo IgA que bloqueiam os

receptores e reduzem o número de bactérias patogênicas na luz intestinal (Jin et al, 1997).

5) Intra-regulação da microbiota bacteriana:

A população bacteriana normal é muito estável, dificultando assim, a colonização do intestino por outras bactérias. Esta estabilidade é comprovada pela possibilidade de um segmento intestinal possuir certas espécies e outro segmento possuir espécies diferentes. Agentes potencialmente patogênicos, quando ingeridos, na maioria das vezes não são capazes de produzir doenças.

6) Dieta do animal:

A influência exercida pela alimentação tem sido mais estudada em seres humanos, embora se saiba que ela também atua na microbiota intestinal dos animais. Poucos estudos discutiram o efeito da dieta na microbiota normal em diferentes sítios do TGI. Alguns destes estudos descrevem efeitos da dieta mudando o local da colonização de algumas espécies bacterianas, bem como sua quantidade no TGI. A deficiência de proteína na dieta, por exemplo, está associada à diarréia tropical, que se caracteriza pelo aumento do número total de bactérias no intestino delgado e pelo índice, além do normal, de coliformes.

Deste modo, torna-se claro que a dieta pode causar mudanças na população de microrganismos e levar o animal a processos patológicos, e neste sentido, muitos pontos ainda precisam ser estabelecidos. Também é possível que o crescimento exarcebado da microbiota seja um evento secundário à má nutrição, sendo que ela geralmente tem efeito na colonização por uma grande variedade de microrganismos que levam a algumas doenças crônicas e debilitantes (Fernandez et al., 2000).

A mudança na dieta é capaz de influenciar a microbiota no intestino delgado com maior intensidade do que no intestino grosso. Em alguns casos ocorre o crescimento de leveduras e microrganismos anaeróbicos. Camargo et al. (2006) citam que nas espécies monogástricas, como o cão a microbiota

residente do intestino delgado proximal é composta por principalmente *Estreptococos*, *Estafilococos* e *Lactobacilos*. Ainda no intestino delgado, podem ser vistas pequenas quantidades de coliformes e, intermitentemente, microrganismos anaeróbicos ou Gram negativos.

Contudo, a microbiota intestinal forma um ecossistema complexo e dinâmico, responsável por influenciar decisivamente fatores microbiológicos, imunológicos, fisiológicos e bioquímicos no hospedeiro. Dessa forma, a principal função metabólica da microbiota, é a fermentação de resíduos não digeridos na dieta.

Antibióticos

Os antibióticos são substâncias químicas produzidas por fungos, bactérias ou leveduras sendo capazes de destruir ou impedir o crescimento de microrganismos patogênicos. (Santos, 2002).

Segundo Tavares (1976), as características desejáveis do antibiótico ideal seriam: Ter atividade microbiana sobre amplo espectro de germes; Não deve ser absorvido pelo TGI; Não sofrer ação por enzimas tissulares; Não provocar efeitos irritantes tóxicos ou alérgicos no hospedeiro; Não induzir o desenvolvimento de germes resistentes; Não provocar diminuição da resistência do organismo; Ser facilmente obtido em escala industrial.

Os antibióticos podem atuar por meio de dois tipos de mecanismo de ação sobre as bactérias e fungos. O primeiro são os efeitos bactericidas, que têm a função de provocar a morte do agente infeccioso, o outro seria os efeitos bacteriostático, que não elimina o agente etiológico, mas inibe seu crescimento é reprodução (Tavares, 1976).

Segundo Colusi (1993), os antibióticos são utilizados comercialmente desde 1940, aproximadamente, pois sua presença em baixas doses na alimentação animal pode produzir melhora na conversão alimentar e no ganho de peso. Quando administrados em pequenas doses e mantidos no alimento

durante toda a vida do animal, são capazes de induzir seleção da microbiota intestinal a favor das bactérias benéficas, promovendo melhor absorção de nutrientes.

Menten (2002), ao contrário do que se poderia presumir a respeito da ação de antibióticos promotores de crescimento na ração sobre a microbiota de animais, não ocorre redução no número de microrganismos no trato intestinal dos animais tratados. Fuller et al. (1960), revisaram vários estudos sobre o efeito de antibióticos na microbiota e notaram que os resultados foram conflitantes. De uma maneira geral, verificaram que a contagem total de bactérias não se alterou, mas houve mudanças na proporção de várias bactérias. Trabalhos mais recentes, utilizando técnicas mais apropriadas de cultura, confirmam os resultados anteriores (Stutz et. al., 1983; Engberg et. al., 2000).

Segundo Anadón & Martinez-Larrañaga (1999), o uso de aditivos alimentares antimicrobianos pode resultar na seleção de bactérias resistentes e comprometer a eficiência dos antibióticos na medicina humana, uma vez que a resistência pode ser transferida entre bactérias. Isso significa que o uso desses aditivos como promotores de crescimento pode contribuir para o aumento de um "pool" ambiental de genes resistentes.

Santos (2002) afirma que como conseqüência da seleção de bactérias resistentes, determinados antibióticos deixam de ser ativos contra certas bactérias, segundo o princípio fundamental da evolução das espécies em presença de novas condições ambientais. Além de se proliferar, as bactérias resistentes podem transmitir os genes a outras bactérias que jamais estiveram em contato com o antibiótico em questão. As bactérias desenvolvem resistência por família de antibióticos, mas uma bactéria pode se tornar multirresistente, isto é, resistente, simultaneamente, a várias famílias de antibióticos.

Contudo, o uso de antibióticos passou a ser visto como uma ameaça para

a saúde humana devido aos seguintes fatores: Possível presença de resíduos na carne, ovos e leite, que entram na alimentação humana e esses resíduos podem acumular nestes produtos causando riscos que incluem desde as reações de hipersensibilidade ate propriedades cancerígenas; Inclusão da resistência cruzada por bactérias patogênicas para humanos (Menten, 2001). Devido a esses problemas a União Européia proibiu todos as antibióticos utilizados como promotor de crescimento nas rações. (Quevedo, 2005).

Ácidos Orgânicos

Os ácidos orgânicos são ácidos graxos voláteis de cadeia curta. Como exemplo temos os mais utilizados, o fumárico, o cítrico e o láctico. Normalmente, se adiciona de 0,5 a 1,5% às rações. Também podem ser utilizados como antifúngicos, por apresentarem forte ação bacteriostática, porém com menor eficácia quando comparados a outros produtos específicos.

Os ácidos orgânicos agem reduzindo o pH gástrico e intestinal, aumentando a atividade de enzimas proteolíticas, melhorando a digestão e absorção de nutrientes (minerais e aminoácidos), reduzindo as bactérias entropatogênicas sensíveis a menores valores de pH, como *Salmonelas* e *E. coli*, estimulam a secreção pancreática de enzimas, melhoram o equilíbrio da microbiota intestinal favorável ao hospedeiro, com redução das necessidades de defesa, alteram o metabolismo intermediário, favorecem energia com baixo incremento calórico e melhoram a palatabilidade das rações, entre outros efeitos.

Segundo Langhout (2005) os efeitos positivos dos ácidos orgânicos podem ser explicados por diversos mecanismos, incluindo um efeito de redução do pH, propriedades bacteriostáticas e diversas propriedades metabólicas da porção aniônica dos ácidos orgânicos após a dissociação. Ainda de acordo com Langhout (2005) uma redução do pH, do estômago, resultante da ingestão de ácidos na ração pode inibir o crescimento bacteriano em leitões nos quais a secreção de HCl não está suficientemente desenvolvida para

reduzir o valor do pH a um nível relativamente baixo para inibir tal crescimento. Para frangos de corte, contudo, o efeito de redução do pH de um ácido no estômago pode não ser significativo, embora no papo uma redução no valor do pH possa ter um papel importante, especialmente em pintos.

Ao contrário dos ácidos inorgânicos, os ácidos orgânicos são facilmente absorvidos através da parede celular das bactérias. Uma vez na célula, a porção aniônica do ácido danifica a estrutura do DNA no núcleo das células e, consequentemente, as bactérias não conseguem mais se dividir ou podem até acabar morrendo. A porção catiônica liberada dos ácidos reduz o nível do pH na célula, obrigando a célula bacteriana a utilizar sua energia para liberar os prótons, levando a uma exaustão das células.

Garcia (1999) estudou o efeito de apramicina e da associação de ácido propiônico e fórmico no desempenho de frangos de corte. O autor concluiu que a apramicina bem como a combinação de ácidos demonstraram efeito promotor de crescimento no período de 1 a 21 dias. Entretanto, este efeito não foi observado nas fases subseqüentes até os 45 dias, como também no período total.

Krabbe (2001) destaca que o uso de tais ácidos já está largamente difundido, especialmente em dietas de animais jovens, como leitões e pintos, sendo que existem vários tipos deles utilizados em dietas animais, como o fumárico, fórmico, propiônico, acético e láctico. O autor ainda afirma que é importante lembrar que os ácidos orgânicos, quando aplicados na ração, promovem proteção também ao alimento, impedindo o desenvolvimento de microrganismos e formação de toxinas.

Probióticos

Probióticos são produtos constituídos por microrganismos vivos que, uma vez introduzidos no organismo animal, influenciam beneficamente o hospedeiro através da melhoria do balanço microbiano intestinal (Fuller, 1989). Segundo

Close (2000) pode ser tanto de origem bacteriana (Lactobacillus, *Bacillus* sp, *Bifidobactérias* e *Estreptococus*) como de levedo (*Sacaromyces cerevisae* e *Aspergilus*). A maioria dos probióticos testados em aves e suínos é do tipo acido láctico e outros microrganismos, como *Bacillus subtilis, B. toyoi, Aspergillus oryzae*, entre outros. São utilizados combinados ou isolados e às vezes associados às leveduras, enzimas ou outros agentes classificados como probióticos.

Vale lembrar que probiose é a capacidade dos microrganismos normais do trato intestinal de resistir ao crescimento exagerado de cepas normais e ao estabelecimento de cepas invasivas, enquanto que os probióticos são utilizados para reforçar ou restabelecer esta probiose quando for quebrada por fatores adversos.

Segundo Gibson e Roberfroid (1995), um bom probiótico deve:

• Sobreviver às condições adversas do TGI (ação da bile e dos sucos gástrico, pancreático e entérico) e assim ter condições de permanecer no ecossistema intestinal;

• Não ser tóxico, nem patogênico para o homem e para os animais;

• Ser estável durante a estocagem e permanecer viável por longos períodos, nas condições normais de estocagem;

• Ter capacidade antagônica às bactérias intestinais indesejáveis;

• Promover efeitos comprovadamente benéficos ao hospedeiro.

Entre os principais modos de ação dos probióticos, estão: Competição por sítios de ligação; Produção de substâncias antibacterianas e enzimas; Competição por nutrientes; Estímulo do sistema imune.

<u>Competição por sítios de ligação ou Exclusão Competitiva</u>

Os probióticos depois de ingeridos, encontram meio adequados para multiplicação e colonizam o trato digestório e, por *exclusão competitiva*, se estabelecem sobre outros microrganismos ai presentes. Este marco foi dado por pesquisadores Finlandeses (Nurmi & Rantala, 1973). Em seus experimentos, os autores observaram que o conteúdo intestinal de aves adultas normais, administrados oralmente às aves com um dia de idade, alterava sua sensibilidade à infecção por *Salmonella spp.*, prevenindo o estabelecimento desta no intestino.

Com base em Reynolds (2004), pode-se inferir que a mudança de uma criação extensiva com ovos chocados por galinhas, para um cultivo intensivo com ovos chocados dentro de incubadoras sem a presença de aves adultas, resultou num desenvolvimento atrasado da flora intestinal normal dos animais adultos. Conseqüentemente, a flora intestinal parcialmente desenvolvida dos pintinhos cultivados intensivamente tornou-se menos capaz de prevenir que *Salmonella* se estabelecesse nos intestinos destas aves.

O mecanismo implicado na exclusão competitiva foi refinado, de acordo com os variados componentes envolvidos no processo. Reynolds (2004) exprime os principais modos de ação dos probióticos como mecanismos de exclusão competitiva:

• **Ataque direto:** Produção de bacteriocinas e ácidos orgânicos que podem danificar bactérias patogênicas.

• **Competição por nutrientes:** Competição pelos nutrientes disponíveis no intestino.

• **Competição por receptores:** Competição pelos locais de ligação nos enterócitos do intestino.

• **Estimulação imune:** Do sistema imune não-específico do intestino pela microflora normal.

• **Barreira física:** Bloqueio do acesso bacteriano para a mucosa.

É necessário em torno de 40 bactérias para recobrir a superfície de uma célula intestinal. Assim, as bactérias patogênicas seriam excluídas pela competição. Fímbrias são os elementos de aderência bacteriana mais conhecidos e estudados. São estruturas como "pêlos" compostos por fosfoglicoproteínas que se projetam do corpo bacteriano. Seus receptores são específicos e diferem entre espécies de aves e os diferentes lugares anatômicos, ao longo do trato intestinal. Desta maneira, algumas bactérias só colonizam o papo enquanto outras colonizam somente cecos. Algumas bactérias somente se aderem à superfície superior (glicocálix) dos enterócitos, enquanto outras residem somente nas criptas onde são produzidas as novas células epiteliais que migram até as vilosidades (Silva, 2000).

Em suma, as bactérias probióticas ocupam o sítio de ligação na mucosa intestinal formando uma barreira física às bactérias patogênicas. Assim, estas bactérias seriam excluídas por competição de espaço.

Produção de substâncias antibacterianas e enzimas

Os microrganismos probióticos desfavorecem o ambiente intestinal durante a colonização de patógenos na mucosa do intestino pela produção de substâncias antimicrobianas, como os ácidos orgânicos (acético e lático), o peróxido de hidrogênio e o dióxido de carbono (Pelicia, 2004). Silva (2000) explica que as bactérias dos probióticos produzem ácidos graxos voláteis de cadeia curta que deixam um pH e/ou um ambiente químico desfavorável às bactérias patogênicas, especialmente, em relação ao *Campylobacter*, *Clostridium* e *Salmonellas*. Além do já mencionado, também produzem sulfito de hidrogênio. A presença de uma microbiota normal é fundamental na prevenção da Candidíase e das lesões fúngicas (erosões de moela) em aves. As bactérias probióticas produzem, também, bacteriocinas que inibem o crescimento de patógenos intestinais.

De acordo com Loddi (2002) as bacteriocinas são substâncias antibióticas de ação local, que inibem o crescimento de patógenos intestinais. As bactérias ácido lácticas produzem nisina, diplococcina, lactocidina, bulgaricina e reuterina. Estas substâncias apresentam atividade inibitória tanto para bactérias gram-negativas quanto para gram postitivas, como a *Salmonella spp.*, *E. coli* e *Staphylcoccus spp.* Menten (2001) relata que as bacteriocinas são substâncias de natureza protéica produzidas por bactérias e que têm atividade bactericida, assim como ausência de letalidade para as células produtoras. Este autor ainda explica que a microbiota autóctone está adaptada a um ambiente ácido e qualquer desequilíbrio nessa população pode aumentar o pH do meio, o que favorece o crescimento de patógenos; os probióticos contendo bactérias láticas contribuiriam para a redução do pH, tornando o meio impróprio para a multiplicação do patógeno.

Algumas bactérias secretam enzimas como a b-glucoronidase e hidrolases de sais biliares que liberam compostos como ácidos biliares com ação inibitória sobre outras bactérias (Silva, 2000).

Aparentemente, a ação bacteriostática dos ácidos graxos é dependente do pH, pois quanto maior a redução deste, maior a quantidade de ácido e efeito antibacteriano mais intenso. Não deve ser descartada a idéia de que todas estas substâncias antibacterianas podem atuar em associação, não só entre si como fatores desencadeantes e processantes, mas também como bloqueio físico (Loddi, 2002).

Competição por nutrientes

Segundo Macari & Furlan (2005), as bactérias dos probióticos se nutrem de ingredientes parcialmente degradados pelas enzimas digestivas normais das aves. A competição por nutriente não ocorre entre a ave e a bactéria, mas sim entre as bactérias intestinais por seus nutrientes específicos. A escassez destes nutrientes disponíveis na luz intestinal que possam ser metabolizados pelas bactérias patogênicas é um fator limitante de manutenção das mesmas neste

ambiente. Ou ainda, pode-se "alimentar" qualitativamente as bactérias probióticas intestinais em detrimento das patogênicas (Silva, 2000).

Estímulo do sistema imune

O status imunológico do hospedeiro está diretamente relacionado com a microbiota intestinal, uma vez que a carga antigênica resultante destas bactérias induz ao estímulo do sistema imune (Perdigon et al., 1993; Tannock, 1998).

Tem sido demonstrado que os probióticos favorecem a atividade fagocítica inespecífica dos macrófagos alveolares, sugerindo uma ação sistêmica por secreção de mediadores que estimulariam o sistema imune (CROSS, 2002). As bactérias probióticas têm a capacidade de modulação de respostas imunes sistêmicas aumentando o número e atividade de células fagocíticas do hospedeiro (Silva, 2000).

Conforme Menten (2001), alguns gêneros de bactérias intestinais como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* estão diretamente relacionados com o aumento da resposta imune. Os *Lactobacilos* podem ser importantes no desenvolvimento de imunocompetência em animais jovens, particularmente quando é necessária proteção contra antígenos que causam reações inflamatórias no intestino.

Um animal ou homem, simplesmente, não consegue sobreviver se não desenvolver uma microbiota intestinal normal. O trato intestinal das aves é o órgão de maior responsabilidade no desenvolvimento de imunidade geral inespecífica. Diferentemente de todas as outras espécies animais, as aves não apresentam linfonodos. Seus órgãos linfóides estão espalhados ao longo do trato intestinal. São as placas de Peyer, tonsilas cecais e, inclusive, a Bolsa de Fabrícius que é uma invaginação da parte final do trato digestivo.

Estes tecidos captam antígenos disponibilizados no trato digestivo que estimulam as células B precursoras de IgA e, células T colaboradoras das placas de Peyer, para o desenvolvimento de uma imunidade geral e inespecífica. Através do estímulo imunológico da mucosa, há produção de anticorpos tipo IgA que bloqueiam os receptores e reduzem o número de bactérias patogênicas na luz intestinal. O estímulo imune, também produz ativação de macrófagos, proliferação de células T e produção de interferon, entre outros. Assim, há aumento da imunidade de mucosas refletindo numa maior resistência a problemas respiratórios (Silva, 2000).

As bactérias probióticas também protegem os vilos e as superfícies absortivas contra toxinas irritantes produzidas pelos microrganismos patogênicos, permitindo assim, a regeneração da mucosa intestinal lesada.

Um aspecto que parece ser contraditório e necessita ser elucidado é que normalmente, se considera que a ativação excessiva do sistema imune resulta em depressão do crescimento, sendo que os antibióticos promotores de crescimento atuariam reduzindo esta ativação. No caso do fornecimento de probióticos, a interpretação é que o sistema imune das aves já estaria preparado para reagir aos antígenos, podendo neutralizá-los sem que haja uma ativação excessiva (Menten, 2001).

Santos & Gil-Turnes (2005) expõem que outro aspecto de interesse crescente é o estudo do efeito dos probióticos na translocação (passagem de microrganismos através de mucosas) de patógenos, cujos processos, assim como a ação no sistema imune do hospedeiro, ainda não são adequadamente conhecidos. Tem sido relatado que alguns probióticos afetam a translocação bacteriana a partir do intestino, o que seria de grande importância para evitar as infecções de origem entérica, entre as quais as salmoneloses têm destacada importância.

Prebióticos

Os prebióticos podem ser definidos como sendo ingredientes alimentares não digeríveis que afetam beneficamente o animal por estimular o crescimento e a atividade de bactérias benéficas no intestino (Rostagno et al., 2003; Santos, 2003). Esses carboidratos não digeríveis (como parede celular de plantas e leveduras) são constituidos por frutoligossacarídeo (FOS), manoligossacarideo (MOS) e glucoligossacarídeo (GOS) que possuem capacidade de ligarem-se à fimbria das bactérias patogênicas inibindo assim a colonização do aparelho digestivo (Collet et al., 2000; Maiork et al., 2001). Esses aditivos também podem agir de outra forma favorecendo o crescimento de bactérias benéficas tendo como conseqüência uma melhora na digestão e absorção dos nutrientes (Ferket, 1990).

Para uma substância ser classificada como prebiótico, ela não pode ser hidrolisada ou absorvida na parte superior do TGI, e deve ser um substrato seletivo para um limitado número de bactérias comensais benéficas do cólon, as quais terão crescimento e/ou metabolismo estimulados, sendo capaz de alterar a microflora intestinal favorável e induzir os efeitos benéficos intestinais ou sistêmicos, ao hospedeiro. As principais fontes de prebióticos são alguns açúcares absorvíveis ou não, fibras, peptídeos, proteínas, álcoois de açúcares e os oligossacarídeos.

Os frutoligossacarídeos (FOS) estão sendo muito estudados por sua capacidade em melhorar a saúde animal e desempenho (Hidaka et al, 1986; Tomomatsu, 1994). Eles são indigestíveis em homens e animais (Oku et al, 1984) e têm sido relatados por serem utilizados por um pequeno número de bactérias intestinais patogênicas e não-patogênicas em culturas puras (Hidaka et al, 1986).

Os FOS relatados podem ser substitutos de níveis subterapêuticos de antibióticos, para aumentar o crescimento e a eficiência de produção de frangos (Ammerman et al, 1988). Resultam numa melhora no desempenho animal, redução do colesterol, diminuição da incidência de diarréias e

constipação, redução de tumores e aumento da resposta imune em várias espécies (Hidaka et al, 1991).

Spring & Privulescu (1998) estudaram o efeito de Mananoligossacarídeo sobre o sistema imune de leitões neonatos livres de germes e leitões criados convencionalmente, durante um período de 60 dias e constataram que os níveis de Ig na bile não diferiram entre os leitões livres de germes e os criados convencionalmente. Contudo, os leitões criados convencionalmente apresentaram níveis maiores de Ig no conteúdo intestinal, bem como no plasma sanguíneo. Newman (2001), fornecendo mananoligossacarídeo a matrizes, observou aumento no teor de imunoglobulinas do colostro e aumento dos pesos de desmame.

Santos (2002), utilizando níveis crescentes de manose na alimentação de leitões, não verificou diferenças significativas sobre o desempenho dos animais. Em contraste, Brendemuhl et al. (1999), fornecendo 0,2% de mananoligossacarideo para leitões dos 10 aos 28 kg, observaram maior ganho de peso médio diário e consumo de ração médio diário quando comparado com o fornecimento de 0,1% do prebiótico.

Simbióticos

O conceito de simbiótico alia o fornecimento de microrganismos probióticos juntamente com substâncias prebióticas específicas que estimulem seu desenvolvimento e atividade, potencializando o efeito de ambos os produtos (Menten, 2001). Um simbiótico inclui um probiótico e um prebiótico em um mesmo produto (Velasco et al., 2006).

Esta mescla é benéfica para o organismo consumidor, devido às bactérias não patogênicas se estabelecerem no trato gastrintestinal, pela estimulação seletiva de seu crescimento e pela ativação do metabolismo destas bactérias benéficas à saúde, tudo em virtude de um melhor ambiente intestinal propiciado pelos prebióticos do alimento. É uma combinação que

pode melhorar a estabilidade e sobrevivência do probiótico já que se dispõe rapidamente do substrato específico para sua fermentação e, resulta numa maior efetividade que a produzida pelo microrganismo vivo e o prebiótico isolados.

Fukata et al. (1999) mostraram a eficiência da associação de microbiota cecal com oligossacarídeo (FOS) em reduzir a quantidade de *Salmonella enteritidis* no ceco de frangos inoculados experimentalmente aos 21 dias de idade. Nos três períodos avaliados o prebiótico e o probiótico reduziram a infecção, mas a combinação teve efeito sinérgico. Todavia, a simples inclusão de um nutriente para a microbiota suplementada pode resultar numa associação simbiótica. Foi demonstrado que 5% de lactose na ração, que individualmente não teve qualquer efeito, aumentou muito a eficácia da microbiota suplementada na prevenção da colonização por *Salmonella enteritidis*.

Nemcová et al. (1999) observaram aumento na população de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* quando forneceram simbiótico (frutooligossacarideo em conjunto com *Lactobacillus* sp.) para leitões.

Os efeitos da suplementação dietética de antibióticos, probióticos, prebióticos e simbióticos sobre o desempenho de leitos desmamados aos 23 dias de idade foram avaliados por Sanches et al. (2006) onde foi observado que não houve diferença (P>0,05) dos resultados nos diferentes tratamentos, o que mostra ser uma alternativa interessante ao uso de antibióticos.

Referências Bibliográficas

AMMERMAN, E.; QUARLES, C.; TWINING, P. V. Broiler response to the addition of dietary fructoligosaccharides. **Poultry Science**, Champaing, v. 67, n 1,46 (Abstr.),1988.

ANADÓN, A.; MARTÍNEZ-LARRAÑAGA, M. R. Residues of antimicrobial drugs and feed additives in animal products: regulatory aspects. **Livestock Production Science**, Amsterdam, v. 59, n. 2/3, p. 183-198, June 1999.

BRENDEMUHL, J. H.; HARVEY, M. R. **Evaluation of Bio-Mos (Mananoligosaccharide) in diets for pigs. I Growth performance response during nursery and growing-finishing phases.** Gainnesville, Florida, USA: University of Florida, 1999. (Report to Alltech).

BREDA, A.L. et al. Manipulação de microrganismos intestinais em monogástricos: Revisão de literatura. **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 1, Ed. 106, Art. 714, 2010.

CAMARGO, P.L.; ORTOLANI, M.B.T.; UENAKA, S.A.; et al. Avaliação do efeito da suplementação terapêutica com probióticos em cães filhotes com gastrenterite hemorrágica. **Semina: Ciências Agrárias**, v.27, n.3, p.453-462, 2006.

CLOSE, W.H. Producing pigs without antibiotic growth promoters. **Advanses in Pork Production**, v.11, p.47, 2000.

COLLET, S. Nutrição, imunidade e produtividade In: **RONDA LATINOAMERICANA E DO CARIBE DA ALLTECH**, 10., Campinas, 2000. p.20-30.

COLUSI, A. D. Uso racional de antibióticos e quimioterápicos em avicultura. In: CONFERÊNCIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA AVÍCOLA, 1993, Santos. **Anais...** Santos: APINCO, 1993. p. 67-81.

CROSS, M.L. Microbes versus microbes: immune signals generated by probiotic lactobacilli and their role in protection against microbial pathogens. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, Amsterdam, v.34, n.4, p.245-253, 2002.

ENGBERG, R. M.; HEDEMAN, M. S.; LESER, T. D.; JENSEN, B. B. Effect of zinc bacitracin and salinomycin on intestinal microflora and performance of broilers. **Poultry Science,** Champaign, v. 79, n. 9, p. 1311-1319, Sept. 2000.

FERKET, P.R. Effect of diet gut microflora of poutry. In: GEORGIA NUTRITION CONFERENCE, 1, Atlanta, 1990. **Procedings**... Atlanta: Georgia University, 1990. p.123-129.

FERNANDEZ, P.C.C.; LADEIRA, I.Q.; FERREIRA, C.L.L.F.; et al. Viabilidade do uso de probióticos na alimentaão de monogástricos. **Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia**, n. 31, p. 53-71, 2000.

FUKATA, T.; Sasai, K. et al. Inhibitory effects of competitive exclusión and fructooligosaccharide singly and in combination, on Salmonella colonization of chicks. **J. Food Protec.,** 62: 229- 223. 1999.

FULLER, R. Probiotics in man and animals. A review. **Journal Applied Bacteriology**, Oxford, v. 66, n. 5, p. 365-378, May 1989.

FULLER, R.; NEWLAND, L. G. M. et al. The normal intestinal flora of pig. IV. The effect of dietary supplements of penicillin, chlortetracyclin or copper sulfate on the cecal flora. **Journal of Applied Bacteriology**, Oxford, v. 23, p. 195- 205, 1960.

GARCIA, R. G. **Ação isolada ou combinada de ácidos orgânicos e promotor de crescimento em rações de frangos de corte**. Dissertação de Mestrado, FCAV- UNESP, Jaboticabal, SP. 55p, 1999.

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

HIDAKA, H; EIDA, T.; TAKISAWA, T. Effects of fructoligosaccharides on intestinal flora and human health. **Bifidobacteria Microflora**, v.5, p. 37-50, 1986.

HIDAKA, H.; HIRAYAMA M.; YAMADA, K. Fructoligosaccharides enzymatic preparation and biofunctions. **Journal of Carbohydrate Chemistry**, New York, v. 10, p.509-522, 1991.

JIN. L Z.; HO, Y. W. ET AL. Probiotics in poultry: modes of action. **World's Poultry Sci. J.;** 53:351-368. 1997.

BREDA, A.L. et al. Manipulação de microrganismos intestinais em monogástricos: Revisão de literatura. **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 1, Ed. 106, Art. 714, 2010.

KRABBE, E.L. Alternativas aos promotores de crescimento convencionais Potencial e Viabilidade. In: PRÉ-SIMPÓSIO DE NUTRIÇÃO ANIMAL: AVES E SUÍNOS, 2001, Santa Maria. **Anais...** Santa Maria, RS, 2001,61-69p.

LANGHOUT, P. Alternativas ao Uso de Quimioterápicos na Dieta de Aves: A Visão da Indústria e Recentes Avanços. In: CONFERÊNCIA APINCO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA AVÍCOLAS, 1., 2005, Campinas. **Anais...** Campinas: FACTA, p 21- 33. 2005.

LODDI, M. M. Probióticos e prebióticos na nutrição de aves. **Revista CFMV**. 04/11/2002. Disponível em: http://www.cfmv.org.br/menu_revista/revistas/rev23/tecnico5.htm#Probio. Acessado em 10/03/2002.

MACARI, M. ; FURLAN, R. L. Probióticos. . In: CONFERÊNCIA APINCO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA AVÍCOLAS, 1., 2005, Campinas. **Anais...** Campinas: FACTA, p 53-71. 2005.

MAIORKA, A.; SANTIN, E. SUGETA, S.M. et al. Utilização de prebióticos, probióticos ou simbióticos em dietas de frango. **Revista Brasileira de Ciências Agrárias**, v.3, n.1, p.75-82, 2001.

MENTEN, J. F. M. Aditivos alternatives na nutrição de aves: probióticos e prebióticos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE VETERINÁRIOS ESPECIALISTAS EM SUÍNOS, 2001, Porto Alegre, RS. **Anais...** Porto Alegre: ABRAVES, 2001. p. 364-373.

MENTEN, J. F. M. **A produção animal na visão dos brasileiros:** aditivos alternativos na nutrição de aves: probióticos e prebióticos. Piracicaba: Editora Esalq, p. 141-157. 2001.

MENTEN, J. F. M. Probióticos, prebióticos e aditivos fitogênicos na nutrição de aves. In: SIMPÓSIO SOBRE INGREDIENTES NA ALIMENTAÇÃO ANIMAL, 2., 2002, Uberlândia, MG. **Anais...** Uberlândia: CBNA, 2002. p. 251- 276.

MENTULA, S. Analysis of canine small intestinal and fecal microbiota. **National Public Health Institute**, v.8, p.1-86, 2005.

NEMCOVÁ, R.; BOMBA, A.; GANCARCIKOVÁ, S.; HERICH, R.; GUBA, P. Study of the effect of *Lactobacillus paracasei* and fructo-oligosaccharides on the faecal microflora in weaning piglets. **Berliner Münchener Tierärztliche Wochenschrift,** Berlin, v. 112, p. 225-228, 1999.

NEWMAN, K. E. Effect of mannan oligosaccharide on the microflora and immunoglobulin status of sows and piglet performance. **Journal of Animal Science,** Champaign, v. 79, p. 189, 2001. Supplement, 1.

NURNI E., RANTALA, M. New aspects of Salmonella infection in broiler production. Nature, v.241, p.210-211, 1973.

OKU, T.; TOKUNAGA, T.; HOSOYA, N. Non digestibility of a new sweeten N sugar in the rat. **Journal of Nutrition**, Philadelphia, v.114, p. 1581-1674, 1984.

PELICIA, K. Efeito de promotores biológicos e químicos sobre o desempenho, rendimento de carcaça e qualidade da carne em frangos de corte tipo colonial. 2004. 61f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia). Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

PERDIGON, G.; ALVAREZ, S.; MEDICI, M.; HOLGADO, A.A.P.R. Influence of the use of Lactobacillus casei as na oral adjuvant on the levels of secretory immunoglobulin A during na infection with *Salmonellla typhimurium.* **Food Agric. Immunol. ,** v.5, p.27-37, 1993.

QUEVEDO, A. Sem antibióticos. Suinocultura Industrial, edição 192, n.9, p.22-26, 2005.

BREDA, A.L. et al. Manipulação de microrganismos intestinais em monogástricos: Revisão de literatura. **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 1, Ed. 106, Art. 714, 2010.

REYNOLDS, D. **Tenants of the last 1.5 metres.** Microbiologist. Setembro, 2004. Disponível em: http://www.blackwellpublishing.com/Microbiology/pdfs/tenants.pdf. Acessado em: 19/05/2006.

ROSTAGNO, H.S.; ALBINO, L.F.T.; FERES, F.A. et al. Utilização de probióticos, prebióticos em aves. In: PROBIÓTICOS E PREBIÓTICOS: UTILIZAÇÃO E PROSPERAÇÃO, 1, 2003, Viçosa Anais... Viçosa [s.n], 2003, v.1, p.181-202.

SANCHES, A.L.; LIMA, J.A.F.; FIALHO, E.T.; et al. Utilização de probióticos, prebióticos e simbióticos em rações de leitões ao desmame. Ciência Agrotécnica, v.30,n.4,p.774-777, 2006.

SANTOS, E.C. Aditivos alternativos ao uso de antibióticos na alimentação de frangos de corte. 2003, p.218. Dissertação (Mestrado em Zootecnia)- Universidade Federal de Lavras, Lavras

SANTOS, W. G. **Manose na alimentação de leitões na fase de creche (Desempenho, parâmetros fisiológicos e microbiológicos).** 2002. 66 p. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) – Universidade Federal de Lavras, Lavras, MG.

SILVA, E. N. Probióticos e prebióticos na alimentação de aves. In: CONFERÊNCIA APINCO DE CIÊNCIA E TECNO,OGIA AVÍCOLAS, 2., 2000, Campinas. **Anais...** Campinas: FACTA, p 241-251. 2000.

SPRING, P.; PIRVULESCU, M. Mannanoligosaccharides: Its logical role as natural feed additive for piglets. In: ANNUAL SYMPOSIUM BIOTECHNOLOGY IN THE FEED INDUSTRY, 13., 1998, Norttingham. **Proceedings....** Norttingham: University of Norttingham, 1998. p. 553.

STUTZ, M. W.; JOHNSON, S. L.; JUDITH, F. R. Effects of the diet and bacitracin on growth feed efficiency, and population of *Clostridium perfringens* in the intestine of broiler chicks. **Poultry Science,** Champaign, v. 62, n. 8, p. 1619-1625, Aug. 1983.

TAVARES, W. **Manual do antibiótico.** São Paulo: Livraria Atheneu S.A., p.80, 1976.

TOMOMATSU, H. Health effects of oligosaccharides. **Food Technology**, Chicago, p.61-63, Oct. - 1994.

VELASCO, J. L. F.; MORENO, E. E. C.; RAMÍREZ, M. C.; VARA, I. A. D. Alimentos funcionales para cerdos al destete. Veterinária México, jan. – março. v. 37, n. 001.p.117-136. Disponível em: http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/423/42337109.pdf

Acessado em: 20/05/2006.

BREDA, A.L. et al. Manipulação de microrganismos intestinais em monogástricos: Revisão de literatura. **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 1, Ed. 106, Art. 714, 2010.