



USO DE ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS NA AVICULTURA

Eliete Souza Santana¹, Fábio Henrique de Oliveira¹, Ana Caroline de Souza Barnabé¹, Fernanda Rodrigues Mendes¹, Maria Auxiliadora Andrade²

¹Pós-graduandos em Ciência Animal da Universidade Federal de Goiás, elietessouza@yahoo.com.br; ²Orientadora e Professora da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil.

Data de recebimento: 02/05/2011 - Data de aprovação: 31/05/2011

RESUMO

Logo após sua descoberta, os antimicrobianos e quimioterápicos utilizados em medicina veterinária para o tratamento de doenças e bactérias foram incorporados em alimentos para animais como promotores de crescimento (AGPs). Assim, desde a década de 1950, os antimicrobianos e quimioterápicos têm se tornado parte integrante da alimentação animal, em grandes quantidades, gerando preocupações sobre as resistências das bactérias aos mesmos, transmitidas dos animais para os seres humanos. Por esta razão, esforços mundiais têm sido promovidos para conseguir o uso prudente de antibióticos na alimentação animal. Alguns dos critérios que constituem uma utilização prudente de agentes antimicrobianos entre diferentes sistemas de produção ainda são instáveis. Em particular, a quantidade e uso subterapêutico no uso rotineiro na alimentação de animais para a promoção do crescimento tem sido tema de discussão (AARESTRUP et al., 2010). A União Européia tomou a decisão de acabar com o uso de AGPs no início de 2006 (DVFA, 2010), porém, isto implica em prejuízos para a produção animal, pois estudos realizados indicam que a simples retirada dos antibióticos promotores de crescimento da dieta das aves leva a uma diminuição média no desempenho de 3% a 7%, além do impacto negativo sobre a saúde animal e aumento da mortalidade. Desse modo, há a necessidade de se introduzir estratégias novas a fim de contornar tais efeitos, sendo que uma abordagem nutricional amplamente estudada é o uso de novos aditivos alimentares que são eficazes na melhoria do desempenho das aves, hipoteticamente através de uma modulação da microbiota intestinal (LANGHOUT, 2005). Entre os novos aditivos alimentares com possível substituição aos AGPs, têm-se os probióticos, prebióticos, simbióticos, extratos de óleos, ácidos orgânicos, entre outros. O presente estudo foi desenvolvido para fazer uma revisão sobre os antimicrobianos e quimioterápicos utilizados na avicultura e sua possível substituição por produtos alternativos.

PALAVRAS-CHAVE: animais, antimicrobianos, desempenho, saúde

USE OF ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPEUTIC IN POULTRY

ABSTRACT

Soon after their discovery, antibiotics and chemotherapy drugs used in veterinary medicine for the treatment of diseases and bacteria were incorporated into animal feed as growth promoters (AGPs). Thus, since the 1950s, antimicrobial agents and chemotherapy have become an integral part of animal feed in large quantities, raising concerns about the resistance of bacteria to those transmitted from animals to

humans. Therefore, worldwide efforts have been promoted to achieve prudent use of antibiotics in animal feed. Some of the criteria that constitute a prudent use of antimicrobial agents from different production systems are still unstable. In particular, the quantity and subtherapeutic use in routine use in animal feed to promote growth has been a topic of discussion (AARESTRUP et al., 2010). The European Union has decided to end the use of AGPs in early 2006 (DVFA, 2010), but this involves damage to livestock, because studies indicate that simple withdrawal of antibiotic growth promoters in the diet of birds leads to a decrease in the average performance of 3% to 7% and the negative impact on animal health and increased mortality. Thus, there is a need to introduce new strategies to circumvent these effects, and a widely studied nutritional approach is the use of new food additives that are effective in improving the performance of the birds, hypothetically through a modulation of intestinal microbiota (LANGHOUT, 2005). Among the new food additives can substitute for AGPs, have probiotics, prebiotics, synbiotics, extracts, oils, organic acids, among others. This study was designed to do a review on the antimicrobial and chemotherapeutic drugs used in poultry and their possible replacement by alternative products.

KEYWORDS: animals, antimicrobials, performance, health

1 INTRODUÇÃO

O Brasil é, na atualidade, o segundo maior produtor mundial de *commodities* avícola e também o primeiro exportador de carne de frango. O sucesso da avicultura nacional, no entanto, não ocorreu por acaso. Foi decorrência direta do surpreendente avanço de conhecimentos ligados à seleção genética e ao manejo das aves. A farmacologia, neste sentido, trouxe inestimável contribuição ao setor avícola nacional, principalmente em relação aos antibióticos e aos quimioterápicos, que hoje são imprescindíveis em qualquer atividade avícola rentável.

O custo-benefício do uso de antibióticos e quimioterápicos no controle de doenças das aves se baseia na maximização do efeito terapêutico e na minimização da toxicidade relacionada à droga e ao desenvolvimento de resistência ao antimicrobiano.

O controle e a erradicação de patógenos envolvidos com as doenças de aves são realizados por adoção de programas de biossegurança, que incluem um bom isolamento dos galpões e das granjas; limpeza e desinfecção das instalações e equipamentos; controle de insetos e roedores; vacinação de acordo com a situação epidemiológica da região; boas práticas de manejo, tanto da criação quanto do ambiente; e indicações de drogas com finalidade preventiva ou curativa, utilizando-se anti-helmínticos, anticoccidianos, antibióticos, ou outras drogas (AVEWORLD, s./d.).

Os antimicrobianos são usados em várias fases do ciclo de produção das principais espécies animais. Além do seu uso na terapia, têm aplicação em medidas de profilaxia e como promotores de crescimento (ABEF, 2006). Entretanto, podem acarretar problemas potenciais à saúde do homem, como toxicidade, alergia e desenvolvimento de resistência (McMULLIN, 2004) e isto tem trazido preocupações à saúde pública.

Em janeiro de 2006, o uso de antimicrobianos como promotores de crescimento na alimentação dos animais foi banido pela União Européia. Esta proibição da utilização destas substâncias em rações tem restringido a importação dos produtos originados destes animais. Acrescenta-se ainda, o fato de que este bloco comercial é formador de opinião, influenciando importantes importadores como

os blocos asiáticos e Oriente Médio. Pelo exposto, o Brasil tem buscado se adaptar às exigências internacionais de exportação e atender às legislações vigentes.

Em muitos países, os consumidores de produtos avícolas exigem cada vez mais, carne produzida sem antibióticos promotores de crescimento. Por isso, a indústria farmacêutica, os cientistas e os produtores terão que se adaptar e procurar alternativas viáveis e sustentáveis economicamente. Isto resulta na necessidade de se estudar alternativas ao uso de antimicrobianos, tais como os probióticos, os ácidos orgânicos, os prebióticos, os simbióticos, as enzimas, os extratos de ervas e os óleos vegetais, para reduzir o crescimento de bactérias indesejáveis, tais como o *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli* e *Salmonella* sp. (HOFACRE et al., 1998).

Diante do exposto, procurou-se revisar os principais antibióticos e quimioterápicos utilizados na avicultura, bem como o uso de produtos alternativos aos antimicrobianos.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Características gerais dos antimicrobianos

Antimicrobianos são antibióticos e quimioterápicos que, utilizados com fins terapêuticos, têm a finalidade de combater exclusivamente a doença com a máxima eficácia e o mínimo de riscos para as células do hospedeiro (SANTOS et al., 1998).

O termo antibiótico foi inicialmente empregado para definir substâncias químicas produzidas por micro-organismos que tinham a capacidade de inibir o crescimento bacteriano. Já no início da década de 40, no século XX, os antibióticos já tinham sido isolados, identificados e indicados para tratamento de doenças dos homens e, em seguida, dos animais (SPINOSA et al., 2005).

O termo quimioterápico foi introduzido no início do século XX, referindo-se à substância química definida (produzida por síntese laboratorial) que, introduzida no organismo animal, age de maneira seletiva sobre o agente causador do processo infeccioso, sem causar efeito nocivo sobre o hospedeiro (SPINOSA et al., 2005).

A escolha do antimicrobiano deve ser fundamentada no conhecimento de suas propriedades e estas devem se aproximar daquelas do antimicrobiano ideal, que são: destruir o micro-organismo (bactericida), em vez de inibir o seu desenvolvimento (bacteriostático); possuir amplo espectro de ação; ter alto índice terapêutico; exercer atividade em presença de fluidos do organismo (exsudato, pus, etc); não perturbar as defesas do organismo (síntese de anticorpos, migração de células de defesa); não produzir reações de sensibilização alérgica; não favorecer o desenvolvimento de resistência bacteriana; distribuir-se por todos os tecidos e líquidos do organismo em concentrações adequadas; poder ser administrado por diferentes vias (oral, parenteral e local) e possuir preço acessível (SPINOSA, 1996).

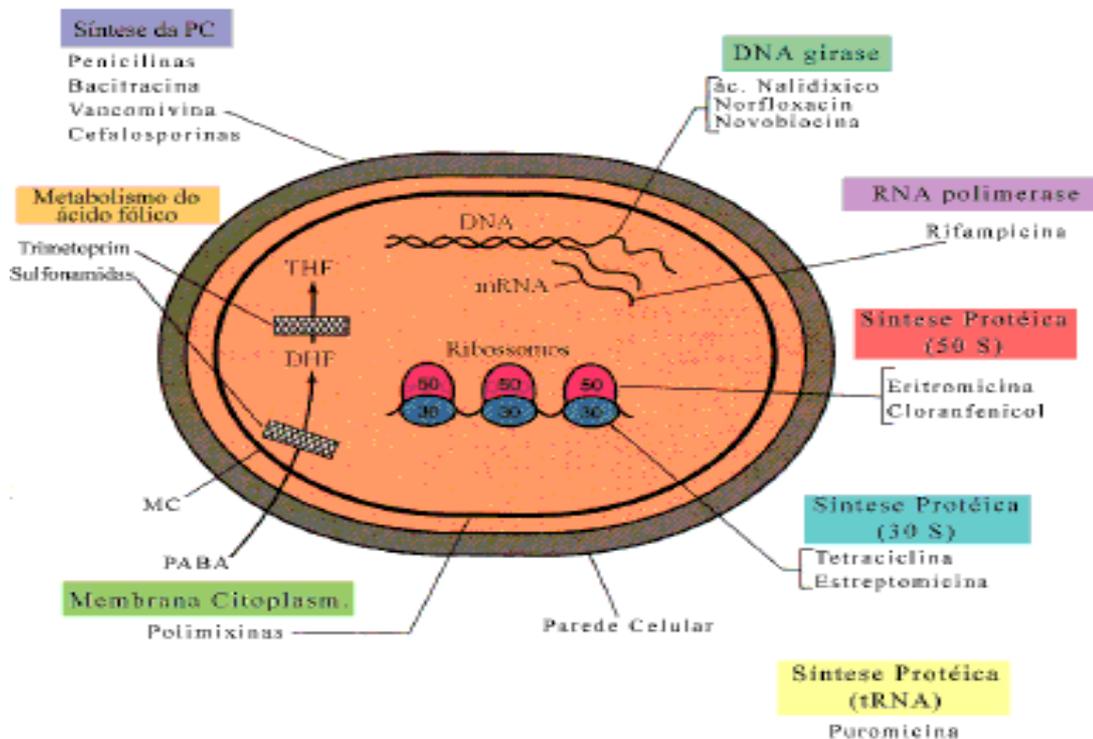
Os antibióticos podem ser utilizados de forma isolada ou em conjunto com quimioterápicos para promover o crescimento e/ou a eficiência alimentar ou prevenir/controlar as doenças que afetam os animais (BELLAYER, 2000). A ação benéfica desses compostos resulta da alteração seletiva da população microbiana no intestino, com o objetivo de promover o crescimento do animal.

A administração de antimicrobianos em avicultura é realizada, geralmente, através da água de bebida, porque as aves doentes podem parar de comer, mas freqüentemente continuam a consumir água. Por outro lado, os antimicrobianos promotores de crescimento são fornecidos na ração por apresentar maior facilidade de manuseio (SINGER & HOFACRE, 2006).

2.2 Mecanismos de ação dos antimicrobianos

O conhecimento dos mecanismos de ação destes agentes permite entender sua natureza e o grau de toxicidade seletiva de cada droga (MADIGAN et al., 2003). Os mecanismos de atuação dos antimicrobianos são apresentados a seguir (Figura 1).

FIGURA 1- Exemplos das principais estruturas ou etapas metabólicas afetadas por antibióticos.



Fonte: Adaptado de MADIGAN et al., (2003)

Segundo BELLAVER (2000), os mecanismos de ação dos antimicrobianos são complexos e atuam de diferentes maneiras, ou seja, melhorando o desempenho dos animais através de efeito direto sobre o metabolismo do animal, atuando na síntese de vitaminas e aminoácidos e, ainda inibindo o crescimento de bactérias indesejáveis.

2.2.1 Inibição da síntese da Paredes Celular: estes agentes antimicrobianos correspondem aos mais seletivos, apresentando um elevado índice terapêutico.

-Penicilinas, bacitracinas, vancomicinas e cefalosporinas: contém em sua estrutura um anel β -lactâmico, que interage com proteínas denominadas PBPs (*Penicillin Binding Protein*), inibindo a enzima envolvida na transpeptidação, responsável pela ligação entre as cadeias de tetrapeptídeos do peptidoglicano. Com isso, há o impedimento da formação das ligações entre os tetrapeptídeos de cadeias adjacentes de peptidoglicano, ocasionando uma perda na rigidez da parede celular. Acredita-se também que tais drogas podem atuar promovendo a ativação de enzimas autolíticas, resultando na degradação da parede.

-Bacitracinas: interferem com a ação do carreador lipídico que transporta os precursores da parede pela membrana. Resulta na não formação das ligações entre o N-acetilglucosamina (NAG) e ácido N-acetilmurâmico (NAM).

-Vancomicinas: ligam-se diretamente à porção tetrapeptídica do peptidoglicano. É ainda a droga de escolha para linhagens resistentes de *Staphylococcus aureus*.

2.2.2 Ligação à membrana citoplasmática: são agentes antimicrobianos que muitas vezes exibem menor grau de toxicidade seletiva.

-Polimixinas: ligam-se à membrana, entre os fosfolípidos, alterando sua permeabilidade (detergentes). São extremamente eficientes contra gram-negativos, pois afetam tanto a membrana citoplasmática como a membrana externa.

-Ionóforos: moléculas hidrofóbicas que se imiscuem na Membrana citoplasmática, permitindo a difusão passiva de compostos ionizados para dentro ou fora da célula.

2.2.3 Inibição da síntese de ácidos nucleicos: seletividade variável.

-Novobiocinas: se ligam a DNA girase, afetando o desenovelamento do DNA, impedindo sua replicação.

-Quinolonas: inibem a DNA girase, afetando a replicação, transcrição e reparo.

-Rifampicinas: ligação à RNA polimerase DNA-dependente, bloqueando a transcrição.

2.2.4 Inibição da tradução: São geralmente bastante seletivos. Correspondem a um dos principais grupos de agentes antimicrobianos, uma vez que a síntese proteica corresponde a processo altamente complexo, envolvendo várias etapas e diversas moléculas e estruturas.

-Estreptomicinas e gentamicinas: ligam-se à subunidade ribossomal 30S, bloqueando-a e promovendo erros na leitura do m-RNA. Interferem com a formação do complexo de iniciação.

-Tetraciclina: ligam-se à subunidade ribossomal 30S (sítio A), impedindo a ligação do aminoacil-t-RNA.

-Cloranfenicóis: ligam-se à subunidade ribossomal 50S e inibe a ligação do t-RNA e da peptidil transferase, inibindo a elongação.

-Eritromicinas: ligam-se à subunidade ribossomal 50S e inibe a elongação.

2.2.5 Antagonismo metabólico: geralmente ocorre por um mecanismo de inibição competitiva.

-Sulfas e derivados: inibição da síntese do ácido fólico, pela competição com o PABA.

-Trimetoprim: bloqueio da síntese do tetraidrofolato, inibindo a dihidrofolato redutase.

-Isoniazidas: afetam o metabolismo do NAD ou piridoxal, inibe a síntese do ácido micólico- "fator corda".

No Quadro 1, estão discriminados os principais antimicrobianos com uso em avicultura de acordo com AVEWORLD (s./d.), com respectivos mecanismos de ação.

QUADRO 1 - Principais compostos antimicrobianos utilizados na avicultura.

COMPOSTOS	TIPO DE ATIVIDADE ANTIBACTERIANA	MECANISMO DE AÇÃO
Beta-lactâmicos Penicilina V Amoxicilina Ceftiofur	Bactericida em bactéria em crescimento	Inibição da síntese da parede celular bacteriana

Aminoglicosídeos Estreptomicina Gentamicina Neomicina Espectinomomicina	Bactericida em bactérias em crescimento e em repouso	Inibição da síntese de proteína bacteriana
Macrolídeos Eritromicina Tilosina Espiramicina Kitasamicina Tilmicosina	Bacteriostático em bactérias em crescimento	Inibição da síntese de proteína bacteriana
Lincosamidas Lincomicina	Bacteriostático em bactérias em crescimento	Inibição da síntese de proteína bacteriana
Pleuromutilinas Tiamulina Cloranfenicol Florfenicol	Bacteriostático em bactérias em crescimento	Inibição da síntese de proteína bacteriana
Tetraciclinas Tetraciclina Oxitetraciclina Clortetraciclina	Bacteriostático em bactérias em crescimento	Inibição da síntese de proteína bacteriana
Inibidores de folato Sulfonamidas Trimetoprim	Bacteriostático em bactérias em crescimento	Modificação do metabolismo energético bacteriano
Polimixina B	Bactericida em bactérias em repouso	Inibição da síntese da membrana citoplasmática
Quinolonas Ácido oxolínico Fluoroquinolonas Flumequina Enrofloxacina Danofloxacina Difloxacina	Bactericida em bactérias em crescimento e em repouso	Inibição da replicação de DNA bacteriano

Fonte: AVEWORLD, (s./d.)

2.3 Utilização dos antibióticos e quimioterápicos em aves

O sucesso da alimentação dos animais com antibióticos foi descoberto em 1948, durante os estudos de identificação e isolamento da vitamina B12 em culturas fúngicas. Nessa época, demonstrou-se que a massa micelar obtida nessas culturas continha antibióticos, os quais atuavam como potente promotor de crescimento. As evidências da atuação de antibióticos em baixas dosagens como promotores de crescimento foram se sucedendo, de tal forma de que em 1951 o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de produtos antibióticos na alimentação animal sem prescrição veterinária (JONES & RICKE, 2003).

O primeiro trabalho científico, em 1949, que demonstrou o efeito benéfico do uso de antibióticos e quimioterápicos em níveis subterapêuticos para aves utilizou a clortetraciclina. Desde então, um número muito grande de antibióticos foi usado com essa finalidade (GONZALES, 2004).

No Brasil, os aditivos antimicrobianos vêm sendo usados há mais de 50 anos, e estes além de provocarem melhora na conversão alimentar e, conseqüentemente no ganho de peso dos animais, evita o risco de aparecimento e disseminação de processos infecciosos no plantel. Sendo que o aparecimento de

um único animal doente no plantel traria graves conseqüências para o produtor, seja do ponto de vista de manejo, sanidade, mortalidade e rentabilidade do agronegócio e o mais importante, à qualidade dos alimentos produzidos (ALBUQUERQUE, 2005).

De acordo com JUNQUEIRA & DUARTE (2005), para que antimicrobianos possam ser considerados promotores de crescimentos, estes devem apresentar as seguintes características: melhorar o desempenho da ave de maneira efetiva e econômica; ser atuante em pequenas doses; não ser utilizado em terapêutica humana ou veterinária; não apresentar resistência cruzada com outros antimicrobianos; permitir a manutenção do equilíbrio da flora gastrintestinal normal; não estar envolvido nos processos de resistência as drogas; não ser absorvível a nível gastrintestinal; ser atóxico para os animais e para o homem; não podem ser mutagênicos ou carcinogênicos; não devem ter efeitos deletérios ao ambiente; ter amplo espectro de atividade; ser estável aos processos de fabricação das rações; ser compatível com os demais aditivos das rações; ter um custo de produção baixo; não devem deixar resíduos nas partes comestíveis após o período de retirada.

ROSEN (1995) fez uma grande revisão acerca do uso de aditivos antimicrobianos, tendo sumariado os resultados de 12.153 experimentos em que esses produtos foram utilizados em avicultura, verificou em 72% deles, respostas positivas no desempenho dos animais. Mostrando que questões de manejo, qualidade das rações utilizadas e sanidade do plantel foram apontadas como responsáveis pela ausência de efeitos e pelos resultados negativos do trabalho.

Teoricamente, os antibióticos promotores de crescimento são prescritos para controlar ou equilibrar a proliferação de bactérias gram positivas que liberam metabólitos tóxicos que comprometem o ganho de peso (como os *Bifidobacterium sp.*, *Clostridium perfringens*, *Lactobacillus sp.* e *Bacteroides fragilis*) ou outras formas de agressão geradas pela super proliferação bacteriana, que causam competição por nutrientes com o hospedeiro e estímulo excessivo do sistema imune local (ITO et al., 2005).

Por outro lado, o principal objetivo no uso de um antimicrobiano é o tratamento de infecções, com conseqüente eliminação do patógeno o mais rápido possível, com efeito adverso mínimo para o animal. Para o antibiótico atingir este objetivo, ele deve se ligar ao sítio de ligação específico ou "sítio ativo" presente no agente patogênico (AVEWORLD, s./d.).

Estudos realizados indicam que a simples retirada dos antibióticos promotores de crescimento da dieta de frangos de corte leva a uma diminuição média no desempenho das aves de 3% a 7%, além do impacto negativo sobre a saúde animal e aumento da mortalidade. Entretanto, em virtude de uma rígida legislação implantada por organismos reguladores internacionais, como o *Food and Drug Administration* (FDA), a Comissão das Comunidades Europeias (CEE) e outros, e da constatação de que alguns produtos poderiam contribuir para o aparecimento de resistências ou reações de hipersensibilidade em humanos, atualmente são poucos os antibióticos utilizados em rações de aves aprovados no Brasil (GONZALES, 2004).

GONZALES (2004) estudando as características que distinguem os antibióticos promotores de crescimento (APCs) dos antibióticos de uso terapêutico, definiu que entre as principais características estão o amplo espectro de ação sobre bactérias Gram-positivas e a baixa absorção em nível intestinal, por se constituírem em macromoléculas (Quadro 2).

QUADRO 2. Diferenças entre antibióticos promotores de crescimento e terapêuticos.

Antimicrobianos Promotores de crescimento (APCs)	Antimicrobianos Terapêuticos
Não absorvidos, ativos na digestão	Absorvidos
Equilibram as bactérias do trato gastrointestinal (TGI)	Controlam bactérias patogênicas específicas
Melhoram o ganho de peso e a conversão alimentar	Melhoram ganho de peso e conversão alimentar porque controlam as doenças
Baixa deposição de resíduos nos tecidos e órgãos dos animais	Podem deixar resíduo

Fonte: GONZALES, 2004.

2.4 Resistência aos Antimicrobianos e suas implicações em Saúde Pública

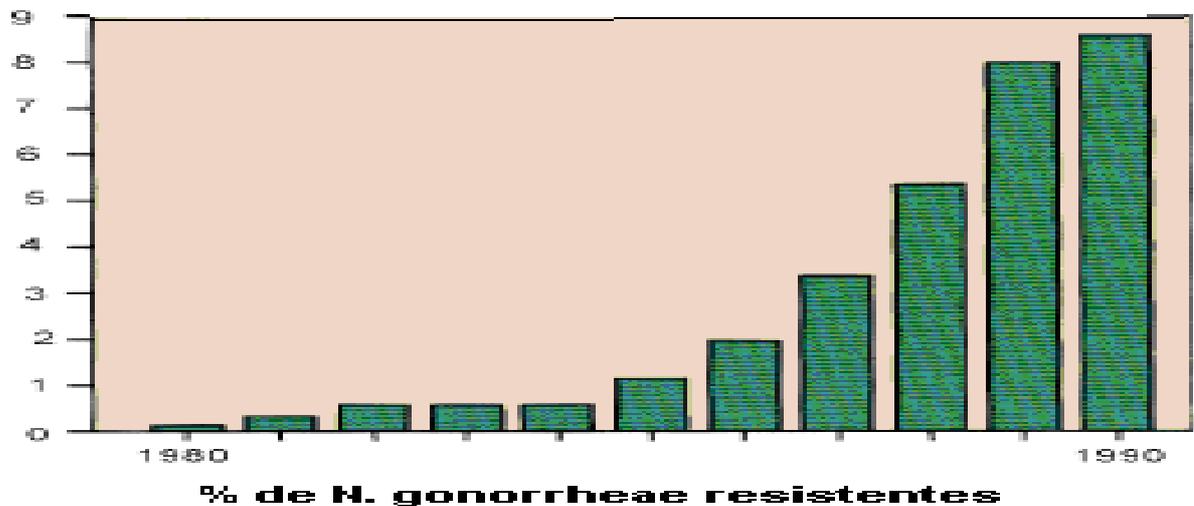
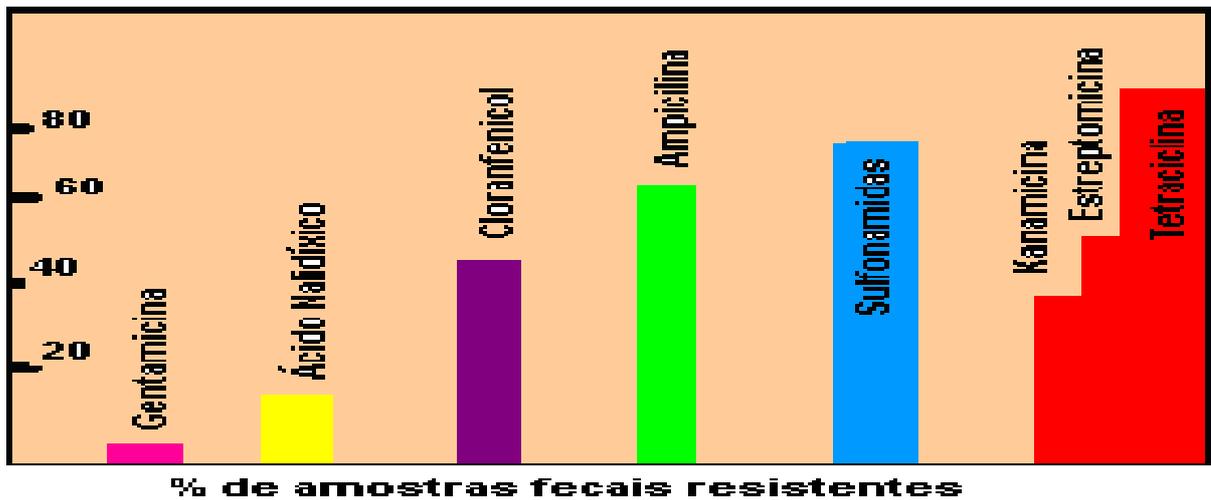
A partir do uso indiscriminado de antimicrobianos na produção animal, verificou-se o aumento considerável de amostras de bactérias resistentes a vários tipos de antimicrobianos, criando-se a teoria adaptativa. Assim, acredita-se que a resistência resulta de um processo de adaptação ao meio criado pela droga e essa adaptação é perpetuada na descendência. Todavia, a biologia molecular mostrou que o fenômeno de resistência bacteriana tem outras origens. Assim, foi verificado que a resistência pode ocorrer através de mutações ou transferência do material genético de uma bactéria para outra e que os genes responsáveis pela resistência pode estar no cromossoma ou nas estruturas extracromossômicas do DNA (SANTOS, 1998).

A utilização incorreta de antibióticos na medicina humana, o seu uso na alimentação animal com objetivos terapêuticos, profiláticos e de promoção de crescimento são os principais responsáveis pela presença da resistência aos antibióticos em bactérias patogênicas para o homem. Por sua vez, estas bactérias resistentes podem ser transferidas de animais para seres humanos, especialmente nos indivíduos que trabalham diretamente com animais ou em indústrias de processamento tecnológico de produtos de origem animal (BARTON, 2000).

As bactérias são capazes de se disseminar entre diferentes locais, e conseqüentemente, os organismos resistentes podem ser transmitidos com uma variedade de vias. Por exemplo, os efluentes dos hospitais, das plantas, do tratamento de detritos, representam apenas algumas das fontes de organismos resistentes (CHAPIN, 2005). Os organismos também podem ser transportados de um local para outro, em grandes distâncias geográficas, através da transmissão mecânica, vetores biológicos ou mesmo pela via aérea (LIPSITCH, 2002).

Várias bactérias que causam doenças nos seres humanos são resistentes a vários tipos de medicamentos (Figuras 3 e 4), Este tema tornou-se um motivo de preocupação crescente entre os profissionais da área de saúde, pois a cada ano observamos o aumento de linhagens bacterianas resistentes aos mais diversos agentes antimicrobianos (MADIGAN et al., 2003).

FIGURAS 3- Proporção de bactérias fecais, isoladas de indivíduos normais, resistentes aos diferentes antibióticos (MADIGAN et al., 2003).



FIGURAS 4- Aumento na proporção de linhagens de *N. gonorrhoeae* resistentes à penicilina (MADIGAN et al., 2003).

Existe uma preocupação crescente sobre o fato de que a alimentação com antimicrobianos em dietas de animais contribui para a formação de um estoque de bactérias entéricas resistentes às drogas, que são capazes de transferir a resistência para bactérias patogênicas, causando risco à saúde pública. A maior preocupação é com respeito à penicilina e tetraciclina porque esses são usados em humanos (FERNANDES, 2007).

JONES & RICKE (2003), examinaram a resistência antimicrobiana entre os isolados de *Escherichia coli* obtidos dos casos da diarreia neonatal humana e da colisepticemia aviária. Entre os isolamentos de *Escherichia coli* das aves testados a antimicrobianos, a resistência foi observada o mais freqüentemente às sulfonamidas

(17.1%) e às tetraciclinas (17.1%), e a com pouca expressão, estreptomicina (2.9%). Os 29% dos isolados das aves demonstraram a resistência a uma ou mais drogas com os testes padrões multi drogas-resistentes, os mais comuns são estreptomicina, sulfonamidas, e tetraciclina, ou sulfonamidas e tetraciclina.

Por um longo tempo, a utilização dos antibióticos promotores de crescimento, ocorreu na produção avícola mundial sem se pensar nos possíveis malefícios advindo do seu uso. A aplicação destes na produção animal garantiu, de acordo com PADILHA (2000), os altos índices de produtividade obtidos nas últimas décadas, e também a redução da mortalidade e morbidade, e a manutenção do bem-estar animal.

Os mecanismos que produzem resistência a drogas antibacterianas incluem a produção de enzimas pelas bactérias que destroem ou inativam as drogas e a redução da permeabilidade das células bacterianas. As bactérias também podem desenvolver rotas metabólicas alternativas para substituir aquelas inibidas pelas drogas. Os antibióticos podem ser eliminados da célula, ou o sítio-alvo da droga pode ser estruturalmente alterado. A alteração do sítio-alvo e a destruição enzimática do agente são provavelmente os mecanismos mais comuns pelos quais a resistência pode ocorrer (QUINN et al., 2005).

Devido à alta incidência de violações ao uso de drogas veterinárias, as recomendações são para que sejam respeitados os períodos de retirada da droga das rações, bem como, sejam tomados os cuidados com o controle dos pontos críticos. Uma perspectiva veterinária do uso de antimicrobianos é dada no editorial do *British Medical Journal* que enfatiza o risco de resistência cruzada, embora essa não tenha sido quantificada. Salienta a importância do uso dos antimicrobianos que, se não usados, teriam efeito muito prejudicial na indústria animal e sugere que, somente os antimicrobianos não usados em medicina humana e veterinária devem ser usados em promoção do crescimento (BELLAVAR, 2000).

Em 1987, foi desenvolvido um estudo do FDA para avaliar o risco do uso de penicilina e tetraciclinas usadas em doses subterapêuticas nas rações animais. O comitê não conseguiu alcançar evidências de perigo à saúde humana associado ao uso desses antibióticos nos alimentos animais. Embora a resistência a antibióticos em humanos seja alta, não há evidências que o comportamento tenha mudado e que haja um claro efeito desfavorável na saúde humana que possa ser relacionado ao uso subterapêutico de antibióticos aos animais. Entretanto, independentemente disso, a comunidade europeia continua com o propósito de banir o uso de antibióticos em dietas para animais (CROMWEL, 1999).

Em frangos de corte, ensaios realizados indicam claramente que a retirada destes aditivos na alimentação tem resultado em perdas no desempenho (Tabela1) (ANONIMO, 2000). Além disso, LIMA et al. (2005) relataram que uma das principais consequências da retirada destes aditivos antibióticos das rações de aves seria o aumento na incidência de enterite necrótica, causada pelo *Clostridium perfringens*.

TABELA 1-Impacto sobre o desempenho da retirada de antibióticos promotores de crescimento na dieta de frango de corte.

Característica	Com ACP (1)	Sem ACP (2)	Diferença (2-1)
Aves alojadas (machos)	21500	2590	-
Idade (dias)	47	51	+ 4 dias
Peso médio (g)	2355	2190	- 7,53 %
Ganho peso diário (g)	50,10	42,94	- 16,67 %

Consumo de ração (g)	4850	5450	+ 2,37 %
Conversão alimentar (Kg/Kg)	2,060	2,488	+ 20,77 %
Mortalidade (%)	4,57	12,80	+ 180,08 %
Índice de produtividade	232	150	- 54,06 %
Custo (US\$/kg)	0,219	0,260	+ 18,72 %

Adaptado: ANONIMO, 2000.

O ganho econômico pode atingir os 18%, em relação em lotes que não receberam ACPs (Tabela 1). Em frangos de corte, admite-se que o uso de promotores de crescimento antimicrobianos melhore de 1 a 15% o ganho de peso e a conversão alimentar, com maior ou menor reposta em decorrência das condições ambientais (desinfecção, idade das construções), idade das aves, qualidade dos pintos (origem e genética), nível de estresse do lote, qualidade dos alimentos, período de uso da droga (NRC, 1999).

Os produtores da Suécia (desde 1986) e da Dinamarca (desde 1999) não usam nenhum antimicrobiano como promotor de crescimento nas rações dos animais. Embora os suecos e dinamarqueses aleguem que não houve prejuízo na produtividade, o que se verificou foi um aumento do custo de produção, uma maior variabilidade dos índices de produção e uma maior mortalidade dos animais. Apesar de proibido nos alimentos dos animais, o consumo de antibióticos e quimioterápicos no país se manteve rigorosamente o mesmo, ou até aumentou, devido à necessidade de usá-los na terapia veterinária (DANMAP, 2003).

2.5 Legislações sobre o uso de antimicrobianos na produção de aves

Há vários organismos internacionais que legislam sobre resíduos de medicamentos veterinários em alimentos, dentre os quais cabe destacar a *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos. Na União Européia (UE), o registro de produtos farmacêuticos e de *premixes* medicados com antimicrobianos é feito pela Agência Européia para Avaliação de Medicamentos de Uso Veterinário (*European Medicines Evaluation Agency* - EMEA) que, para tal, atende o Comitê sobre Produtos de Uso Médico Veterinário (CVMP – *Committee for Medicinal Veterinary Products* (CVMP), enquanto o registro de aditivos para alimentação animal é feito diretamente pela Comissão Européia por meio da *Directorate General: Santé et Protection* (DG-SANCO). No Brasil, cabe aos diversos setores do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) não apenas a autorização e a normatização do uso de medicamentos veterinários, mas também a fixação e o controle dos níveis residuais desses medicamentos (LMR) em tecidos e produtos de origem animal. A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) também analisa, em nosso país, a presença de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal; porém o faz apenas em alimentos recolhidos em pontos de venda ao consumidor (PALERMO-NETO, 2005).

É indispensável que as indicações técnicas de todos os antimicrobianos sejam rigorosamente seguidas sobre o uso nas rações. Entretanto, isso não é suficiente sendo necessário que se melhore o programa de fiscalização e controle de resíduos nos produtos finais. Não fica garantido que a proibição elimina o uso, uma vez que há deficiência na fiscalização de venda e de uso de drogas veterinárias e de promotores de crescimento. Também há dificuldades pela estrutura oficial insuficiente para aplicação de técnicas laboratoriais no país, conforme descrito no

relatório de visita da equipe veterinária da Europa no Brasil (COMMISSION EUROPEENNE, 1999).

A eliminação dos promotores de crescimento da alimentação animal é irreversível e teve início há vários anos, conforme descreveu MENDES (2005):

- ✓ 1997 – Comunidade Européia – proibição de avoparcina;
- ✓ 1998 – Comunidade Européia – proibição de tilosina, espiramicina, bacitracina de zinco e virginiamicina;
- ✓ 1998 – Brasil - proibição do cloranfenicol, penicilinas, tetraciclina e sulfonamidas;
- ✓ 1999 – Proibições parciais: Tailândia, Japão, Suíça, Estados Unidos;
- ✓ 2000 – Chile – proibição do uso de bacitracina, virginiamicina e tilosina;
- ✓ 2001 – Nova Zelândia – proibição do uso de bacitracina, virginiamicina e tilosina;
- ✓ 2002 – Brasil – proibição do uso de arsenicais e antimoniais;
- ✓ 2003 – Brasil – proibição do uso de nitrofuranos;
- ✓ 2004 – Brasil – Proibição de olanquinox;
- ✓ 2006 – União Européia – Banimento total dos promotores de crescimento, com exceção de avilamicina e flavomicina;
- ✓ Coccidiostáticos e histomonostáticos deverão ser banidos em 1º de janeiro de 2009 se nenhuma lei for aprovada até 1º de janeiro de 2008, permitindo seu uso.

A legislação brasileira preconiza algumas medidas em relação ao uso dos antimicrobianos que são consideradas todas as substâncias utilizadas para combater os micro-organismos "in vivo" ou "in vitro". O período de carência ou de retirada dos antimicrobianos deve ser em conformidade com a forma, a fórmula e a via de administração do produto, devendo constar na bula, sempre que o antimicrobiano seja indicado para animais cujos derivados e subprodutos sejam destinados ao consumo humano (BRASIL, 1997).

A Portaria nº 193 de 1998 considera a importância do uso adequado dos agentes antimicrobianos em medicina veterinária, no tratamento e na prevenção de doenças, visando à segurança para a saúde pública. Os antimicrobianos utilizados em terapêutica devem ser evitados na indicação de aditivos alimentares, promotores de crescimento ou como conservantes de alimentos para animais, sendo vedado o uso de cloranfenicol, penicilinas, tetraciclina e sulfonamidas sistêmicas (BRASIL, 1998a). Ressalta-se que o grande crescimento do mercado exportador nos últimos anos mostra que as empresas já se adaptaram e estão começando a banir os antibióticos promotores de crescimento, pelo menos dos produtos destinados à exportação (FERNANDES, 2007).

2.6 Resíduos de medicamentos em alimentos

Produtos da indústria avícola continuam a crescer no mercado da maioria dos países, também cresce a expectativa do consumidor. Não é mais suficiente que o produto seja de boa qualidade nutritiva, bem conservado e econômico, esta expectativa vem sendo influenciada por muitos fatores. Na Europa, houve várias histórias que ficaram praticamente impressas na mente do consumidor – a ligação entre *Salmonella* Enteritidis e ovos; BSE (Encefalopatia Espongiforme Bovina, popularmente conhecida como “Doença da Vaca Louca”) e carne bovina e, mais recentemente, as notícias da Influenza Aviária na Ásia e a história de uso de antibióticos e quimioterápicos e a presença de resíduos dos mesmos nos alimentos (MULLIN, 2004).

SPINOSA (2005) descreveu que as aves que são tratadas com antimicrobianos devem receber atenção especial, visando impedir que os resíduos presentes nos produtos de origem animal venham a atingir a espécie humana, causando dano à sua saúde. Deve-se obedecer, portanto, ao período de carência, que é o tempo necessário para que o resíduo de preocupação toxicológica atinja concentrações seguras. Ou ainda, é o intervalo de tempo entre a suspensão da medicação do animal até o momento permitido para o abate ou colheita de ovos. A correta observação deste período de carência evita que se ultrapasse o limite máximo de resíduo (LMR), que por sua vez, é fixado pelo *Codex Alimentarius* (órgão da Organização Mundial da Saúde – OMS).

Quando os impactos potenciais da saúde pública do uso de antibióticos e quimioterápicos nas aves domésticas são considerados, a resistência antimicrobiana é o risco principal apontado, tendo relacionados níveis de resistência na saúde humana (SINGER & HOFACRE, 2006).

Neste caso a potencialidade para risco no homem dependeria da natureza e quantidade do aditivo, no caso, antibióticos e quimioterápicos. Se estiverem abaixo dos limites máximos de resíduos, fixados pelo *Codex Alimentarius* (FAO/OMS) após intensos testes, nenhum risco representariam. Não se tem registros de trabalhos científicos que comprovem a presença de resíduos dessa natureza, talvez porque se afirma que antibióticos usados como aditivos em rações não sejam absorvidos pela mucosa do aparelho digestivo, possivelmente também, porque os avicultores trabalham com programas alimentares por fases de criação, em que a última ração é isenta destes medicamentos (PALERMO-NETO, 2005).

2.7 Usos de produtos alternativos aos antimicrobianos na avicultura

Será realizada uma breve abordagem sobre os principais aditivos que poderão ser utilizados em substituição aos antibióticos promotores de crescimento.

2.7.1 Ácidos Orgânicos

Ácidos orgânicos são classificados na categoria de aditivos químicos (GONZALES, 2002) e alguns empregados na alimentação animal. Contêm uma ou mais carboxilas (R-COOH) e são ácidos fracos de cadeia curta, possuindo entre um e sete carbonos. Por estas características, são apontados como agentes de atividade antimicrobiana, em que o pH do meio desempenha papel relevante na preservação de rações (DIBNER & BUTTIN, 2002).

A ação antimicrobiana desses aditivos de rações animais, ainda gera muita discussão (BLACK et al., 2006). Possuem poder bacteriostático e bactericida desde que haja moléculas dissociadas em quantidade suficiente e tempo de contato adequado com o alvo. Segundo LE NY (2005), os ácidos têm primordialmente dois modos de ação: diminuição de pH intracelular, desfavorecendo a permanência dos patógenos e interferência na síntese de DNA pela interrupção da síntese protéica.

Os ácidos orgânicos têm potencial para controlar todas as bactérias entéricas, tanto patogênica quanto não-patogênica. Adicionalmente, podem melhorar o desempenho e a eficiência alimentar por meio da eliminação dos organismos que competem com a ave por nutrientes, benefício que também é atribuído aos antimicrobianos. Segundo MILLER (1987), os ácidos orgânicos não deixam resíduos e evitam o aparecimento de organismos resistentes; daí os problemas com a utilização de antimicrobianos. Além disso, os antimicrobianos diminuem o crescimento microbiano de todas as bactérias, estimulando, desse modo, a neutralidade do pH na região intestinal - exceto aquelas cepas que são resistentes a

uma droga usada em particular. Essa contenção da multiplicação bacteriana no intestino promove maior eficiência alimentar para o animal.

2.7.2 Probióticos

São suplementos alimentares vivos, capazes de afetar benéficamente o hospedeiro, melhorando o equilíbrio de sua microflora intestinal. Ao longo dos anos a palavra probiótico vem sendo usada de diversas maneiras (FULLER, 1989), tendo como características ideais: ser do hospedeiro de origem; não patogênico; resistir ao ácido gástrico e bile; aderir no epitélio e muco; persistir no trato intestinal; produzir componentes inibitórios; modular a resposta imune, e alterar a atividade microbiana local (PATTERSON & BURKOLDER, 2003).

De forma generalista, os probióticos foram definidos como sendo “organismos ou substâncias que contribuem para o equilíbrio da microflora intestinal”. Por ser imprecisa, esta definição não é totalmente satisfatória, já que permite a inclusão dos antibióticos nesse conceito. Deste modo, a melhor definição para probióticos seria “suplementos alimentares microbianos vivos, capazes de afetar benéficamente o hospedeiro, melhorando o equilíbrio da sua microflora intestinal” (FULLER, 1989).

O acúmulo de informações sobre a composição da microbiota intestinal dos animais, o efeito dos antibióticos sobre essa microbiota e as funções que os micro-organismos probióticos podem exercer mantendo o equilíbrio desse ecossistema exigem uma conceituação mais precisa para esse termo. Probióticos são, portanto, produtos que carregam, na forma viável, micro-organismos de origem intestinal humana, quando o produto se destina ao consumo humano, e de origem intestinal animal específica, quando se destina ao consumo de uma determinada espécie animal, com a finalidade básica de restaurar ou manter o equilíbrio microbiano intestinal (FERREIRA, 1998).

2.7.3 Prebióticos

São ingredientes não digeríveis da dieta que afetam benéficamente o organismo animal, pelo estímulo seletivo ao crescimento e/ou atividade de um grupo limitado de micro-organismos no cólon, podendo melhorar a saúde do hospedeiro (GIBSON, 1996). O conceito de substâncias prebióticas é relativamente recente. Na década de 80, YAZAWA & TAMURA (1982) demonstraram a importância da ingestão de carboidratos não digeríveis no aumento populacional de bifidobactérias e sugeriram os frutoligosacarídeos (FOS) como sendo efetivos na melhoria da microbiota intestinal.

Quando incluídos na dieta, os prebióticos dificultam a adesão bacteriana, reduzindo a concentração de patógenos. Estes produtos podem também manter a integridade da mucosa intestinal. Isto resulta em efeitos positivos sobre o desempenho dos animais domésticos (SAVAGE et al., 1996).

2.7.4 Simbióticos

Geralmente os suplementos simbióticos comercializados contêm espécies probióticas, atuantes no intestino delgado, além dos prebióticos, que estimulam as bactérias já existentes no cólon (PATTERSON & BURKHOLDER, 2003).

Do ponto de vista teórico, o resultado do uso de simbiótico é decorrente da somatória das ações conferidas pelo probiótico e o prebiótico, atestado pelo melhor desempenho obtido por MAIORKA et al. (2001). Segundo este autor, supõe-

se que as bactérias benéficas, tanto exógenas (do probiótico) como as endógenas (bactérias lácteas indígenas), têm a sua sobrevivência e colonizações aumentadas no TGI superior, graças à presença de um substrato adequado para a sua nutrição. Desse modo, a presença da bactéria benéfica, exógena e/ou endógena, se consolida, podendo exercer todas as suas ações fisiológicas.

2.7.5 Enzimas

O uso de enzimas tem aumentado devido ao custo cada vez maior das matérias primas tradicionais e a busca por outros ingredientes alternativos (cevada, aveia, arroz e trigo). A utilização de enzimas seria, portanto, uma alternativa para o uso de antibióticos promotores de crescimento (JUNQUEIRA & DUARTE, 2005).

Os polissacarídeos não amiláceos (PNA) naturalmente presentes nas matérias-primas utilizadas nas rações animais, não podem ser digeridos pelas enzimas sintetizadas pelos animais, sendo fermentados pela microflora intestinal e produzindo gases na forma de ácidos graxos voláteis. Além disso, existem evidências de que parte dos PNA possui atividade anti-nutricional (FERNANDES & MALAGUIDO, 2003).

As enzimas são responsáveis pela clivagem dos componentes dos alimentos, tornando os nutrientes mais disponíveis para a absorção. As enzimas apresentam maior eficiência quando utilizadas com grãos de baixa qualidade, aumentando a disponibilidade energética e reduzindo a variação entre lotes do mesmo grão, resultando em melhor desempenho das aves. Adicionar enzimas a dietas sem a presença de antibióticos parece ser vantajoso. Isto decorre que, além de bactérias patogênicas, certos antibióticos também eliminam bactérias benéficas que atuam sobre a digestão de amido e fibra (BEDFORD, 1999). As enzimas com maior potencial de utilização na dieta das aves são a fitase, a glucanase e endoxilanase, amilase, proteases e pectinases (LIMA, 1999).

2.7.6 Extrato de Ervas e Óleos Essenciais

Extratos de ervas e óleos essenciais têm sido usados como alimento humano durante anos e muitos têm sido reconhecidos pelo seu benefício à saúde humana e animal. É difícil distinguir entre eles, porque os óleos são uma mistura de fragrância e compostos voláteis (OYEN & DUNG, 1999).

Estudos têm indicado atividade antimicrobiana a óleos essenciais (LEE *et al.*, 2004a) e ganharam muita atenção devido ao seu potencial como alternativa a antibióticos. LEE & AHN (1998) registraram que o cinamaldeído, derivado do óleo de cinamom, inibe *Clostridium Perfringens* e *Bacteroides fragilis* *in vitro* e inibe moderadamente *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus acidophilus* isolados de humanos. Além disso, várias outras pesquisas *in vitro* têm sido publicadas com apresentação de uma ampla atividade antimicrobiana dos óleos essenciais derivados do cinamon e orégano (LEE *et al.*, 2004a). Entretanto, o exato mecanismo antimicrobiano dos óleos essenciais é pouco conhecido, porém acredita-se que está associado com as propriedades lipolíticas e estrutura química dos mesmos.

HELANDER *et al* (1998) investigaram como dois fenóis isoméricos, carvacrol e timol e o fenilpropanoide, cinamaldeído, exercem seus efeitos sobre *E. coli* O: 157 e *Salmonella* Typhimurium. Tanto o carvacrol como o timol desintegrou a membrana da bactéria, levando a liberação de materiais associados à membrana, alcançaram o interior das células e danificaram o sistema enzimático da bactéria. Portanto, essas substâncias obtidas de plantas apresentam efeito antimicrobiano, semelhante ao dos antibióticos.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Brasil é líder mundial na produção e qualidade da carne de frangos, exportando para mais de 130 países, porém a população mundial vem buscando produtos mais saudáveis e com menos riscos ao consumidor, através do estabelecimento de normas e leis que controlam o uso de antibióticos e quimioterápicos na produção avícola.

A utilização de antibióticos com fins terapêuticos e promotores de crescimento vem sendo banida nos principais países produtores avícolas, notadamente na Europa. Tal preocupação se deve ao uso destes antimicrobianos na produção de animais para a alimentação do homem e na possibilidade de induzir resistência antimicrobiana, selecionando bactérias resistentes no ecossistema de uso, o que grandes preocupações à saúde pública.

Entretanto, há poucas evidências científicas de que o uso de antibióticos e quimioterápicos em avicultura possa interferir com os tratamentos das infecções humanas de origem alimentar, seja por transferência da resistência ou passagem direta do micro-organismo patogênico resistente da ave para o homem, isto ocorre devido ao fato de o uso destes como promotores de crescimento, quase não sofrerem absorção intestinal e também a produção avícola trabalhar por fases, em que a última delas, é isenta de qualquer tipo de medicamento.

O uso responsável de antimicrobianos pode preservar a disponibilidade de antibióticos e quimioterápicos para o homem e animais e ao mesmo tempo permitir a alta produção avícola garantindo bem-estar animal.

Produtos e técnicas alternativas têm surgido em substituição ao uso de antibióticos promotores de crescimento na indústria avícola, dentre estes produtos cita-se o uso de ácidos orgânicos, probióticos, prebióticos, simbióticos, enzimas, extratos de ervas e óleos vegetais, tendo também sistema de produção, em que se criam aves sem nenhum tipo de produto químico.

REFERÊNCIAS

AARESTRUP, F. M.; JENSEN, V. F.; EMBORG, H.; JACOBSEN, E.; WEGENER, H. C. Changes in the use of antimicrobials and the effects on productivity of swine farms in Denmark. **American Journal of Veterinary Research**, v. 71, n. 7, 2010.

ALBUQUERQUE, R. Antimicrobianos como Promotores do Crescimento. In: PALERMO-NETO, J.; SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L. (eds) **Farmacologia aplicada à avicultura**. São Paulo: Roca, 2005, p. 148-159.

ANONIMO. Informativo ELANCO. Elly Lille do Brasil Ltda, São Paulo, s/p., 2000.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PRODUTORES E EXPORTADORES DE FRANGOS (ABEF). 2006. Disponível em www.abef.com.br, acesso em: 11 de agosto de 2007.

ATLAS, R. M. **Principles of microbiology**. Dubuque: Wm C. Brown Publishers, s./p., 1997.

AVEWORLD. Uso responsável de antibióticos. **AveWorld Especial: Resistência Antimicrobiana**. Bayer Healthcare, Saúde Animal, s.l., s.d. 14p. Disponível em: www.aveworld.la, acesso em 10 de agosto de 2007.

BARTON, M.D. Antibiotic use in animal feed and its impact on human health. **Nutrition Research Reviews**, v. 13, 2000, p. 279-299.

BEDFORD, M. Maryland Nutritional Conference Baltimore. p. 70-83, 1999.

BELLAVER, C. O uso de microingredientes (aditivos) na formulação de dietas para suínos e suas implicações na produção e na segurança alimentar. Facultad de Ciencias Veterinarias da Universidad de Buenos Aires, Universidad Nacional de Rio Cuarto e Embrapa Suínos e Aves. In: **CONGRESO MERCOSUR DE PRODUCCIÓN PORCINA**, Buenos Aires, p. 93-108, 2000.

BLACK, A.; BELTRÃO, N.; LEÃO, J. A. Monitoria e controle de Salmonella: aspectos práticos. In: VII SIMPÓSIO BRASIL SUL DE AVICULTURA. **Anais...** Chapecó: Embrapa Suínos e Aves, p. 95-103, 2006.

BRASIL. Portaria n.º 193 de 12 de maio de 1998a. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Regulamento Técnico Para Licenciamento e Renovação de Licença de Antimicrobianos de Uso Veterinário, 1998.

BRASIL. Resolução Mercosul n.º 3. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Regulamento técnico para registro de antimicrobianos de uso veterinário, 1997.

CHAPIN, A.; RULE, A.; GIBSON, K.; BUCKLEY, T.; SCHWAB, K. Airborne multidrug-resistant bacteria isolated from a concentrated swine feeding operation. **Environ. Health Perspective**. v. 113, p.137-142, 2005.

COMMISSION... Antimicrobial Feed Additives. **Report of the Commission on Antimicrobial Feed Additives**. Stockholm. SOU 132, 1997, 356 p.

COMMISSION EUROPÉENNE. Rapport d'une mission realisee au bresil du 15 au 25 mars 1999 concernant le controller des residus dans les animaux vivants et leurs produits XXIV/1034/99-MR-BR-final. 11p. 1999.

CROMWEL, G. Simpósio sobre as Implicações Sócio-econômicas do Uso de Aditivos na Produção Animal. Piracicaba. Congresso Brasileiro de Nutrição Animal, 1999, p.129-142.

DANMAP – Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Program. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. Denmark: Danish

Veterinary and Food Administration/Danish Medicine Agency/Danish Veterinary Institute, 2003.

DVFA- Danish Veterinary and Food Administration. Ministry of Food, Agriculture and Fisheries Website. Foedevarestyrelsen. Concept for behandlingsvejledninger for-produktionsdyr. Disponível em: www.foedevarestyrelsen.dk/Kontrol/Laegemidler-tildyr/Valgaflaegemidlertildyr/Nytkonceptforbehandlingsvejledningerforproduktionsdyr/Forside.htm. Acessado em julho de 2010.

DIBNER, J. J.; BUTTIN, P. Use of organic acids as a model to study the impact of the microflora on nutrition and metabolism. **Journal of Applied Poultry Research**, v.11, p.453-463, 2002.

ENGBERG, J.; NEIMAN, E.; NIELSEN, M.; AERESTRUP, F. M.; FUSSING, V. Quinolone-resistant *Campylobacter* infections: risk factors and clinical consequences. **Emergent Infectious Diseases**, v. 10, 2004, p.1056-1063.

FERNANDES, P. Como produzir carne de aves e suínos sem o uso de antibióticos promotores de crescimento nas dietas. 2007. Disponível em: www.aveworld.la. Acessado em: 15/08/2007.

FERNANDES, P.C.C., MALAGUIDO, A. Complexos enzimáticos – Novos avanços na produção animal. **Porkworld**, n.14, p.38-43, 2003.

FERREIRA, C.L.L.F. 1998. Produtos lácteos probióticos: uma realidade. **Revista Leite Derivados**, v. 42, p. 66-70, 1998.

FULLER R., Probiotics in man and animals. **Journal of Applied Bacteriology**, v. 66, p.365-378, 1989.

GIBSON, G. Oligosaccharides and probiotics. In: Petfood forum 96 production symposium and trade show. **Proceedings...** Chicago, Illinois, p. 42-62, 1996.
GONZALES, E. **Aditivos para rações de aves e suínos**. Botucatu: FMVZ-UNESP (Apostila), 2002, 71p.

GONZALES, E. Ação Pró-nutritiva dos aditivos alimentares. In: **Curso de Fisiologia da Digestão e Metabolismo dos Nutrientes em Aves**. Faculdades de Ciências Agrárias e Veterinária- UNESP, Jaboticabal- São Paulo, 2004, 56 p.

HELANDER, I. M.; ALAKOMI, H. L.; LATVA-KALA, K.; MATTILA-SANDHOLM, T. Characterization of the action of selected essential oil components on Gram-negative bacteria. **Journal Agricultural Food Chemistry**, v. 46, p. 3590-3595, 1998.

HOFACRE, C. L.; FROYMAN, R.; GAUTRIAS, B.; GEORGE, B.; GOODWIN, M. A.; BROWN, J. Use of Aviguard and other intestinal bioproducts in experimental *Clostridium perfringens*-associated necrotizing enteritis in broiler chickens. **Avian Diseases**, v. 42, p. 579-584, 1998.

ITO, N. M. K.; MIYAJI, C. I.; LIMA, E. A.; OKABAYASHI, S. **Flora bacteriana: patologia do parasitismo bacteriano**. Editora Elanco, p. 61-88, 2005.

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.

JUNQUEIRA, O. M.; DUARTE, K. F. Resultados de Pesquisa com aditivos alimentares no Brasil. In: 42ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Zootecnia, 2005, Goiânia. **Anais...** Goiânia, p. 169- 182, 2005.

LANGHOUT, P. Alternativas ao uso de quimioterápicos na dieta de aves: A visão da indústria e recentes avanços. In: Conferência APINCO 2005 de Ciência e Tecnologias Avícolas, 2005, Santos, 2005. **Anais...**, Santos: FACTA. 2005. 21 p.

LE NY, P. Use of organic acids in poultry production. Mode of action and applications. In: I FÓRUM INTERNACIONAL DE AVICULTURA. Foz do Iguaçu. **Anais...** Foz do Iguaçu: Ed. Animal World, p. 158-165, 2005.

LEE, H. S.; AHN, Y. J. Growth-inhibiting effects of cinnamomum cassia bark-derived materials on human intestinal bacteria. **Journal Agricultural Food Chemistry**, v. 46, p. 8-12, 1998.

LEE, K. W.; EVERTS, H.; KAPPERT, H.J.; WOUTERSE, H.; FREHNER, M. ; BEYNEM, A.C. Essential oils in broiler nutrition. Int. **Journal Poultry science**, v. 3, suppl. 12, 2004a, p. 738-752.

LIMA, G. J. M. M. In: Simpósio sobre as implicações Sócio-econômicas do uso de aditivo na produção animal. **Anais...** p. 51-61, 1999.

LIMA, I. L.; LINARES, L. A.; PRESTES, J. A. Uso de aditivos na indústria moderna. In: 42ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Zootecnia, **Anais...** Santa Maria: SBZ, p.185-189, 2005.

LIPSITCH, M.; SAMORE, M. H. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. **Emergent Infectious Diseases**, v. 8, 2002, p. 347-354.

MADIGAN, M. T.; MARTINKO, J. M.; PARKER, J. Brock Biology of Microorganisms. Vol. 52, Issue 3, New Jersey. p. 367-377, 2003. Disponível em: <http://www.unb.br/ib/cel/microbiologia/antibioticos/antibioticos.html>, acessado em 18/08/2007.

MAIORKA, A., SANTIN, E., SUGETA, S. M., ALMEIDA, J.G., MACARI, M. Utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos em dietas para frangos. **Revista Brasileira de Ciência Avícola**, v. 3, n. 2, p. 75-82, 2001.

McMULLIN, P. Produção Avícola sem Antibióticos: Riscos Potenciais de Contaminação e Detecção de Resíduos. **Poultry Health Services**, Dalton, Thirsk, North Yorkshire, U.K., p. 219- 226, 2004.

MENDES, A. A. O ajuste do uso de aditivos em rações e as preferências do consumidor. In: 42ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Zootecnia, 2005, Goiânia. **Anais...** Santa Maria: SBZ, p. 183-186, 2005.

MILLER, D. F. Acidified poultry diets and their implications for the poultry industry. In: **Biotechnology in the feed industry-Allegh technical**, p. 199-207, 1987.

MULLIN, P. M. Produção Avícola sem Antibióticos: Riscos Potenciais de Contaminação Cruzada e detecção de Resíduos. **Anais...** Conferência APINCO de Ciência e Tecnologia Avícola, p. 219-226, 2004.

OYEN L. P. A., DUNG N. X. Plant Resources of South-East Asia. Essential-oil plants. Leiden, The Netherlands: Backhuys Publishers, s./p., 1999.

PADILHA, T. Resistência antimicrobiana x produção animal: uma discussão internacional, 2000. [on line], Disponível em: http://www21.sede.embrapa.br/noticias/artigos/artigo.2546062632/mostra_artigo. Acesso em: 08/08/07.

PALERMO-NETO, J. Resíduos de Medicamentos Veterinários em Carne e Ovos. In: PALERMO-NETO, J.; SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L. (eds). **Farmacologia aplicada à avicultura**. Roca: São Paulo, p. 287-302, 2005.

PATTERSON, J. A.; BURKHOLDER, K. M. Application of prebiotics in poultry production. **Poultry Science**, v. 82, p. 627-631, 2003.

QUINN, P. J.; MARKEY, B. K.; CARTER, M. E.; DONNELLY, W.J.; LEONARD, W.J. Agentes antimicrobianos. **Microbiologia veterinária e doenças infecciosas**. Cap. 6, p. 42-49, 2005.

ROSEN, G. D. Antibacterials in poultry and pig nutrition. In: WALLACE, R. J.; CHESSON, A. (eds). **Biotechnology in animal feeds and animal feeding**. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft, 1995, p. 143-172.

SANTOS, B. M.; PINTO, A.S.; FARIA, J. E. Terapêutica e desinfecção em avicultura. Universidade Federal de Viçosa, Ed. UFV. Viçosa-MG, p. 7-56, 1998.

SAVAGE, T.F., COTTER P.F., ZAKRZEWSKA, E.I. The effect of feeding a mannan oligosaccharide on immunoglobulins, plasma Ig G and bile Ig A of Wrolstad MW male turkeys. **Poultry Science**, v. 75, Suppl. 1, p. 43-145, 1996.

SINGER, R. S.; HOFACRE, C. L. Potential impacts of antibiotic in poultry production. **Avian Diseases**, v. 50, p. 161-172, 2006.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. Agentes Antimicrobianos. In: **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Guanabara, São Paulo. 1996, p. 361-422.

SPINOSA, H. S.; ITO, N. M. K.; MIYAJI, C. I.; LIMA, E. A.; OKABAYASHI, S. Antimicrobianos: Considerações Gerais. In: **Farmacologia aplicada à avicultura**. Cap. 6, p. 87-103, 2005.

USDA. 2003. Food Safety and Inspection Service. Domestic residue data book. Washington. <http://www.fsis.usda.gov/ohs/redbook1/redbook1.htm> acessado em 11/08/2007.

YAZAWA, K., TAMURA, Z. Search for sugar sources for selective increase of bifidobacteria. **Bifidobacterium microfloral**, v.1, p. 39-44, 1982.

