

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA**

APOLÔNIO GOMES RIBEIRO

**ADITIVO SIMBIÓTICO EM SUBSTITUIÇÃO A BACITRACINA DE ZINCO EM
DIETAS PARA AVES POEDEIRAS NA FASE DE RECRIA**

RECIFE

2021

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA**

APOLÔNIO GOMES RIBEIRO

**ADITIVO SIMBIÓTICO EM SUBSTITUIÇÃO A BACITRACINA DE ZINCO EM
DIETAS PARA AVES POEDEIRAS NA FASE DE RECRIA**

RECIFE

2021

APOLÔNIO GOMES RIBEIRO

**ADITIVO SIMBIÓTICO EM SUBSTITUIÇÃO A BACITRACINA DE ZINCO EM
DIETAS PARA AVES POEDEIRAS NA FASE DE RECRIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, da Universidade Federal Rural de Pernambuco para obtenção do título de Mestre em Zootecnia.

Área de Concentração: Zootecnia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Bôa-Viagem Rabello

Coorientadores: Prof. Dr. Júlio César dos Santos Nascimento
Prof. Dr. Marcos José Batista dos Santos

RECIFE

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- R484a Ribeiro, Apolônio Gomes
Aditivo simbiótico em substituição a Bacitracina de Zinco em dietas para aves poedeiras na fase de recria / Apolônio Gomes Ribeiro. - 2021.
76 f. : il.
- Orientador: Carlos Bôa-Viagem Rabello.
Coorientador: Júlio César dos Santos Nascimento e Marcos José Batista dos Santos.
Inclui referências.
- Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Recife, 2021.
1. Antibióticos. 2. Microbiota. 3. Prebióticos. 4. Probióticos. 5. Suplementação. I. Rabello, Carlos Boa-Viagem, orient. II. Nascimento, Júlio César dos Santos e Santos, Marcos Jose Batista dos, coorient. III. Título



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA

**ADITIVO SIMBIÓTICO EM SUBSTITUIÇÃO A BACITRACINA DE ZINCO EM
DIETAS PARA AVES POEDEIRAS NA FASE DE RECRIA**

Dissertação elaborada por

APOLÔNIO GOMES RIBEIRO

Aprovado em 28/05/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Bôa-Viagem Rabello
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Profa. Dra. Mércia Rodrigues Barros
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Profa. Dra. Maria do Carmo Mohaupt Marques Ludke
Universidade Federal Rural de Pernambuco

BIOGRAFIA DO AUTOR

APOLÔNIO GOMES RIBEIRO, filho de Adalberto Gomes Ribeiro e Maria Senhora Gomes Ribeiro, nasceu em Crateús, Ceará, em 19 de abril de 1994. Ingressou no curso de Bacharelado em Zootecnia no segundo semestre do ano de 2013, no Instituto Federal de Educação, Ciência e tecnologia do Ceará – IFCE. Estagiou na empresa Sindicato dos Trabalhadores Rurais Agricultores e Agricultoras Familiares, STTR, de Crateús no período de maio à agosto de 2018, atuando nas áreas de avicultura, nutrição de animais não-ruminantes, forragicultura, pastagens, técnicas de conservação de forragens e elaboração de projetos agropecuários. Em setembro de 2018 concluiu o curso de Bacharelado em Zootecnia pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e tecnologia do Ceará obtendo o título de Zootecnista em setembro de 2018. Em março de 2019, iniciou o curso de Mestrado em Zootecnia pela Universidade Federal Rural de Pernambuco, concentrando seus estudos na área de Produção de Não-Ruminantes, tendo, em maio de 2021, submetido à defesa a presente dissertação.

“Quando você está em busca da sua lenda pessoal, o universo conspira para te ajudar a realizar”

(Paulo Coelho)

A Deus, nosso amigo e nosso herói. Palavras não são o bastante para expressar tamanho sentimento, mas as vezes são a forma mais simples de passar um pouco desse amor que carregamos por ele.

DEDICO

Aos meus pais, Adalberto e Maria, por todo o esforço a mim direcionado. Por cada dia cheio de trabalho, por cada calo e dor no corpo, pelos longos anos de cansaço e dedicação em me proporcionar o melhor. Ainda não é o suficiente, mas continuarei conquistando tudo em nome de vocês!

OFEREÇO

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, da sabedoria e da perseverança. Sem Ele nada seria possível. Aos meus pais, Adalberto Gomes Ribeiro e Maria Senhora Gomes Ribeiro, que sempre estiveram ao meu lado, me apoiando e investindo na minha formação. Pelo AMOR, ensinamentos e dedicação. Obrigado por tudo!

A toda minha família, meus irmãos: Alberto Wagner Gomes Ribeiro, Albery Gomes Ribeiro, Adalmir Gomes Ribeiro, Adairton Gomes Ribeiro, Isabel Gomes Ribeiro e Izabelly Gomes Ribeiro, meus tios e tias, primos e primas, e meus avós, por todo carinho e apoio. Sou o resultado da confiança e da força de cada um de vocês.

Ao Departamento de Zootecnia da Universidade Federal Rural de Pernambuco, por me acolher ao longo desses Dois anos de mestrado, sendo um alicerce importante em minha vida profissional e em minhas realizações pessoais.

Ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, pela oportunidade de realização do curso de Mestrado. A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa.

A Empresa Nutri+ pelo financiamento do projeto.

Ao Prof. Dr. Carlos Bôa-Viagem Rabello, pela orientação e ensinamentos. Aos meus co-orientadores, Profa. Dra. Helena Emília C. C. C. Manso, Profa. Dra. Mércia Rodrigues Barros, Prof. Dr. Júlio César dos Santos Nascimento e Prof. Dr. Marcos José Batista dos Santos, pelas contribuições imprescindíveis, apoio, por todos os conhecimentos compartilhados e confiança em me deixar fazer parte do grupo de pesquisa.

Aos professores da UFRPE, pelos ensinamentos e dedicação.

Ao grupo de pesquisa “Avicultura” que me ajudaram e apoiaram durante todo o percurso desta jornada.

Ao Laboratório de nutrição animal (LNA). Ao laboratório de Biologia Molecular, Aplicada a Produção Animal (BIOPA) e todos os seus integrantes por terem me acolhido nessa grande família.

Aos amigos queridos que fiz ao longo dessa caminhada no Departamento de Zootecnia da UFRPE e que vou levar para toda vida: Dayane Albuquerque da Silva, Elayne de

Souza Rocha Soares, Josivan Washington Marinho dos Santos, Gabriela Duarte Silva, Waleska Rocha Leite de Medeiros, Rita Brito Vieira, Rogério Ventura da Silva Júnior, Lucas Vieira Cirilo, Ana Carolina Ferreira dos Santos, Roberta Santos de Freitas, Maria Lorrane Saldanha Ferreira, Zaqueu Ferreira Rodrigues, Mariane Farias de Andrade, Débora Marques Morais Portela de Souza, Webert Aurino da Silva, Daniela Pinheiro de Oliveira, Monique Aguiar Siqueira, Helia Sharlane de Holanda Oliveira, Gabriel Miranda Macambira, Cláudia da Costa Lopes, Kalinina Machado Ribeiro, José Joaquim da Silva, Sávio Robert da Silva, Roseane Firmo dos Santos, Erilene Veralucia da Silva. Muito obrigada pela amizade de cada um, pelas palavras de incentivo e pela parceria de sempre.

Enfim, muito obrigada a todos aqueles que direta ou indiretamente me ajudaram a finalizar mais uma etapa importante da minha vida.

RESUMO O estudo avaliou os efeitos da suplementação do simbiótico a base de *Saccharomyces cerevisiae*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, Glucanos e Mananos em dietas de galinhas poedeiras na fase de recria em substituição a bacitracina de zinco. Utilizou-se 684 frangas da linhagem Dekalb White, das 6^a a 10^a, 11^a a 15^a e 6^a a 15^a semanas de idade, distribuídas em Delineamento Inteiramente Casualizado (DIC) com 5 tratamentos, 8 repetições de 18 aves, exceto, o tratamento RR que teve 6 repetições. Os tratamentos foram compostos de duas dietas bases: a primeira composta por milho e farelo de soja (RR); a segunda semelhante a primeira, com adição de farinha de carne e ossos (FCO); e mais três dietas à base da FCO, uma com adição 0,05% de Bacitracina de Zinco (BacZn) fornecida desde a cria; outra com 0,1% de simbiótico (Simb-C) fornecida desde a cria; e a terceira idem ao Simb-C, porém, fornecida a partir da recria (Simb-R). Foram realizadas avaliação de desempenho, hematologia, bioquímica sérica, peso dos órgãos do sistema imunológico (timo, baço e bursa de fabricius) digestório (fígado, pâncreas e intestino) e mensuração do comprimento (intestino e cecos). Os dados foram analisados pelo SAS, sendo as médias comparadas por Contraste Ortogonal ($P \leq 0,05$). Os contrastes foram C1: RR vs FCO; C2: FCO vs BacZn; C3: BacZn vs Simb-C; C4: BacZn vs Simb-R. As aves submetidas a dieta sem a inclusão de FCO tiveram resultados inferiores ($P = 0.008$; 0.026 ; <0.001) em relação a CA durante todo o período analisado. As aves alimentadas com BacZn apresentaram maiores médias para PC ($P = 0.012$) e GP ($P = 0.017$) quando comparadas às alimentadas com Simb-R (6 as 10 semanas) e maior GP ($P = 0.030$) quando comparadas a FCO (6 as 15 semanas), não diferindo ($P = 0.551$) das aves alimentadas com Simb-C. Para peso e comprimento de órgãos, foi observado efeito ($P = 0.012$) para peso de Bursa no contraste BacZn vs Simb-R, sendo a maior média para Simb-R. As aves submetidas à dieta FCO obtiveram maiores valores ($P = 0.023$; 0.033 ; 0.003) para peso de timo, fígado e comprimento de ceco quando comparadas à BacZn. Os animais submetidos à BacZn apresentaram menor peso de ceco quando comparados aos Simbióticos ($P = 0.003$; 0.023). Estes resultados são reflexos de uma melhoria na resposta do sistema imune e nos níveis séricos: fosfatase alcalina, GGT, globulina e TGP por meio da modulação da microbiota quando as aves foram submetidas às dietas BacZn e Simbióticos. A utilização do aditivo simbiótico para galinhas poedeiras atingiu seu propósito em substituir o antibiótico bacitracina de zinco como aditivo. Quando utilizado desde a fase de cria, é possível, inclusive, obter melhores resultados para algumas variáveis de Bioquímica Sérica.

Palavras-chaves: antibióticos, microbiota, prebióticos, probióticos, suplementação.

ABSTRACT The study evaluated the effects of supplementation of symbiotic based on *Saccharomyces cerevisiae*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, glucans, and mannans in diets of laying hens in the rearing period, replacing zinc bacitracin. A total of 684 pullets (Dekalb White strain), from 6 to 10 (R1), 11 to 15 (R2), and total period (6 to 15) weeks of age were distributed in a completely randomized design with 5 treatments, 8 repetitions of 18 birds, except for the reference treatment, which had 6 repetitions. The treatments were composed of two base diets: the first one was based on corn and soybean meal (RD); the second one was based on corn and soybean meal plus meat and bone meal (MBM); and three other diets based on MBM, added 0.05% of Zinc Bacitracin (BacZn) supplied from R1, 0.1% of symbiotic (Simb-C) supplied from R1, and the last one Simb-C supplied from R2 (Simb-R). It was evaluated the performance, hematology, serum biochemistry, weight of immune system organs (thymus, spleen, and bursa of Fabricius), digestive system (liver, pancreas, and intestine), and length measurement (intestine and cecum). The data were analyzed by variance analysis and the means were compared by Orthogonal Contrast ($P < 0.05$). The contrasts were: C1 - RD vs MBM; C2 - MBM vs BacZn; C3 - BacZn vs Simb-C; C4: BacZn vs Simb-R. Birds fed RD had lower results ($P = 0.008$; 0.026 ; <0.001) for feed conversion throughout the analyzed period. Birds fed BacZn had highest mean for BW ($P = 0.012$) and WG ($P = 0.017$) compared to those fed Simb-R (6 to 10 weeks) and higher WG ($P = 0.030$) compared to MBM (6 to 15 weeks), not differing ($P = 0.551$) from those fed Simb-C. For organ weights and lengths, the effects ($P = 0.012$) were observed for Bursa in the C4, with the highest mean for Simb-R. Birds fed the MBM diet obtained higher values ($P = 0.023$; 0.033 ; 0.003) for thymus weight, liver, and cecum length compared to BacZn. The animals fed BacZn had lower cecum weight compared to the Symbiotics diet ($P = 0.003$; 0.023). These results reflect an improvement in the immune system response and serum levels: alkaline phosphatase, GGT, globulin, and TGP through the modulation of the microbiota when the birds were submitted to BacZn and Symbiotic diets. The use of the symbiotic additive for laying hens has achieved its purpose in replacing the antibiotic zinc bacitracin as an additive. When used from the starter phase, it is even possible to obtain better results for some serum biochemistry variables.

Key words: antibiotics, microbiota, prebiotics, probiotics, supplementation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Pág
Figura 1. Fórmula molecular da bacitracina de zinco.....	31
Figura 2. Variações médias de temperatura (T, °C) e umidade relativa do ar (UR, %) durante o período experimental.....	52

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1. Antimicrobianos proibidos como melhoradores de desempenho e alguns aditivos equilibradores de microbiota intestinal aprovados no uso na alimentação animal no Brasil.....	32
Tabela 2. Composição das dietas experimentais.....	53
Tabela 3. Avaliação da uniformidade de aves poedeiras comerciais Dekalb White na fase de recria (6 – 15 semanas)	54
Tabela 4. Dados de desempenho acumulado de aves poedeiras comerciais Dekalb White na fase de recria (6 – 10; 11 – 15; 6 – 15 semanas)	57
Tabela 5. Peso (g) e comprimento (cm) dos órgãos de aves poedeiras comerciais na fase de recria (6 às 15 semanas) alimentadas com e sem suplementação de simbiótico.....	58
Tabela 6. Variáveis hematológicas de aves poedeiras comerciais na fase de recria (6 às 15 semanas) alimentadas com e sem suplemento simbiótico.....	60
Tabela 7. Dados de Bioquímica Sérica de aves poedeiras comerciais na fase de recria (6 às 15 semanas) alimentadas com e sem suplemento simbiótico.....	61

LISTA DE ABREVIACÕES

% - Porcentagem

°C – Graus celsius

μ - Constante média

Af – Aflatoxina

AGCC – Ácidos Graxos de Cadeia Curta

ALB – Albumina

Bac Zn – Bacitracina de Zinco

BÇO – Baço

BIOPA – Laboratório de Biologia Molecular Aplicada à Produção Animal

BSA – Bursa

C1 – Contraste 1

C2 – Contraste 2

C3 – Contraste 3

CA – Conversão alimentar

CCECO – Comprimento de ceco

CID – Comprimento de intestino delgado

cm – centímetros

CO₂ – Gás carbônico

CR – Consumo de ração

CREA – Creatinina

DIC – Delineamento Inteiramente Casualizado

dl – decilitro

Eij – Termo de erro aleatório

EM – Energia Metabolizável

EUA – Estados Unidos da América

FA – Fosfatase Alcalina

FAO – Food and Agriculture Organization of the United Nations

FCO – Farinha de carne e ossos

FDA – Food and Drug Administration

FGD – Fígado

FOA – Farinhas de origem animal

FOS – Frutooligossacarídeos

FSH – Hormônio Folículo Estimulante
FTU - Unidade de Turbidez Formazina
g – Grama
GF2 – 1-Kestose
GF3 – Nistose
GF4 – Frutofurasonil nistose
GI – Gastrointestinal
GGT – Glutamil transferase
gl – Grau Lussac
GLOB – Globulina
GP – Ganho de peso
HCl – Ácido clorídrico
HEM – Hemácias
HEMO – Hemoglobina
HS – Estresse térmico cíclico
HSD – Alta densidade de estocagem
HSP70 – Proteína de Choque Térmico
ID – Intestino delgado
IG – Intestino grosso
IgA – Imunoglobulina A
IN – Instrução Normativa
ISAPP – Associação Científica Internacional para Probiótico e Prebiótico
IT – Intestino
Kcal – Quilocaloria
kg – quilograma
KUI – Unidades internacionais
L – Litro
LAB's – Bactérias ácido lácticas
LADA – Laboratório de Diagnóstico em Microbiologia
LAPAVE – Laboratório de pesquisa com aves
LET – Leucócitos
LINF – Linfócitos
MAPA – Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
Máx – Máxima

mg – Miligrama
Mín – Mínimo
ml – Mililitro
mm – Milímetro
MON – Monócitos
MOS – Mananoligossacarídeos
NaCl – Cloreto de Sódio
P – *p-value*
PAM – Peptídeos antimicrobianos
PC – Peso corporal
PFSC – Produto da Fermentação da *Saccharomyces Cerevisiae*
pH – Potencial Hidrogeniônico
PLAQ – Plaquetas
PNC – Pâncreas
PPT – Proteínas plasmáticas totais
PTNT – Proteínas Totais
Px min – Premix mineral
Px vit – Premix vitamínico
RR – Ração referência
SE – *Salmonella Enteritidis*
SEM – Erro padrão da média
Simb – C – Simbiótico na cria
Simb – R – Simbiótico na recria
spp. – Todos os gêneros
T – Temperatura
t – Tonelada
TGI – Trato gastrointestinal
TGO – Amino transferase
TGP – Transaminase Glutâmico Pirúvica
ti – Efeito da dieta
TIM – Timo
U - Unidade
UE – União Europeia
UFC – Unidade formadora de colônias

UI – Unidades internacionais

und – Unidade

Unf – Uniformidade

UR – Umidade relativa do ar

Viab – Viabilidade

vit - Vitamina

vs – Versus

WHO – World Health Organization

XOS – Xilooligossacarídeos

yij – Observação

α – Alfa

β - Beta

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	22
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	23
2.1. Microbiota Intestinal das Aves de produção.....	23
2.1.1. Microbiota Residente e colonização do trato gastrointestinal.....	23
2.1.2. Habitats e particularidades da Microbiota Residente	25
2.2. Aditivos Equilibradores de Microbiota Intestinal.....	28
2.3. Antibióticos como Melhoradores do Desempenho Animal.....	28
2.3.1. Resistência Bacteriana ao Uso dos Antibióticos	30
2.3.2. Bacitracina de Zinco	31
2.4. Prebiótico.....	33
2.4.1. Histórico, Definição e Fontes	33
2.4.2. Mecanismo de Ação	35
2.5. Probiótico.....	38
2.5.1. Histórico e Definição.....	38
2.5.2. Mecanismo de Ação e Fontes.....	39
2.5.3. <i>Lactobacillus acidophilus</i>	40
2.5.4. <i>Bifidobacterium bifidum</i>	42
2.5.5. <i>Bacillus subtilis</i>	43
2.5.6. <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	45
2.5.7. <i>Enterococcus faecium</i>	47
2.6. Simbiótico.....	48
3. MATERIAL E MÉTODOS	51
3.1. Local Experimental e Comitê de Ética	51
3.2. Animais e Delineamento Experimental	51
3.3. Alojamento	52
3.4. Dietas Experimentais.....	52
3.5. Aditivo simbiótico	54
3.6. Avaliação de Desempenho Zootécnico	54
3.7. Coleta Sanguínea	55

3.8. Abate e Peso de Órgãos	55
3.9. Estatística.....	55
4. RESULTADOS	56
4.1. Desempenho.....	56
4.2. Peso de órgãos	56
4.3. Resultados das Variáveis Sanguíneas	58
5. DISCUSSÃO	59
6. CONCLUSÃO.....	64
7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	65

1. INTRODUÇÃO

Os antibióticos têm sido utilizados na nutrição animal por décadas, com objetivo de controlar doenças infecciosas por intermédio do estímulo ao sistema imune das aves, assim melhorando a saúde do trato gastrointestinal e estimulando o máximo desempenho por aumentar a absorção de nutrientes devido a maior integridade da mucosa intestinal (Gadde et al., 2018; Al-Khalaifa et al., 2019).

Pesquisas têm demonstrado (Sweeney et al., 2018 ; Costa et al., 2018; Al-Khalaifa et al., 2019; Muhammad et al., 2019) que os antibióticos promotores de crescimento quando utilizados à longo prazo, podem gerar bactérias resistentes em animais e nos seres humanos quando em contato com produtos contaminados provindos da produção animal.

Nesse aspecto, organizações mundiais (WHO, 1997; EU, 2006 citado por Castanon 2007; FDA, 2018) e nacional (MAPA, 2020) ligadas à área da saúde estão banindo cada vez mais o uso de antibióticos quando utilizados para fins de promover o crescimento animal. O Brasil, por exemplo, banuiu o uso de medicamentos à base de lincomicina, tiamulina e tilosina, pois são classificados como importantes na medicina humana (BRASIL, 2020).

Com a eliminação dos antibióticos promotores de crescimento, as aves tornam-se susceptíveis aos desafios provindos do ambiente, fazendo necessário a utilização de compostos nas rações que aprimorem a microbiota intestinal e que favoreçam a digestão e absorção dos nutrientes provindos da dieta (Matur et al., 2010; Feitosa et al., 2020).

Pesquisas vêm sendo desenvolvidas com a finalidade em substituir os antibióticos por produtos naturais que não desencadeiem a resistência bacteriana e nem resíduos nos produtos finais. Dentre as alternativas, se destacam os simbióticos. Os simbióticos são compostos provindos da combinação dos probióticos e prebióticos, constituem um novo conceito na utilização de aditivos nas dietas das aves e promovem mútuos efeitos sobre a saúde intestinal, bem como, melhorias no desempenho através da ação dos seus constituintes (Mohammed et al., 2019).

Quando ministrados nas dietas das aves, os simbióticos e seus componentes favorecem o equilíbrio sobre a microbiota intestinal através da redução do pH luminal, tornando o meio propício ao crescimento de cepas bacterianas benéficas que estimularão a produção de bacteriocinas que ajudam a inibir o crescimento de bactérias patogênicas (Alavi et al., 2012) e enzimas pancreáticas para otimizar o aproveitamento dos nutrientes provindos da dieta favorecendo o desempenho animal (Kuritza et al., 2014; Al-Khalaifah, 2018; Forte et al., 2018).

34 No trato gastrointestinal das aves, vive uma diversificada e dinâmica população
35 microbiana que mantém ligações simbióticas com o hospedeiro. Essa relação mutualística é
36 importante para a nutrição, metabolismo e imunidade do hospedeiro. O conhecimento sobre
37 esse ecossistema e como ele funciona é de extrema importância, pois, através de alimentos
38 funcionais como os simbióticos, podem influenciar a microbiota intestinal, melhorando a
39 absorção e o desempenho animal (Sohail et al., 2012).

40 Vários são os estudos que demonstram os benefícios dos pré e probióticos na
41 alimentação das aves (Chen et al., 2005; Xu et al., 2006; Swain et al., 2011; Sokale et al.,
42 2019; Deng et al., 2020), contudo, não há resultados conclusivos para o uso dos componentes em
43 poedeiras nas fases que antecedem a produção.

44 Dessa forma, objetivou-se com a presente pesquisa avaliar os efeitos da substituição
45 do antibiótico bacitracina de zinco pelo suplemento simbiótico a base de *Saccharomyces*
46 *cerevisiae*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus*
47 *acidophilus*, Glucanos e Mananos na alimentação de galinhas poedeiras na fase de recria.

48 **2. REVISÃO DE LITERATURA**

49 **2.1. Microbiota Intestinal das Aves de produção**

50 **2.1.1. Microbiota Residente e colonização do trato gastrointestinal**

51 A microbiota intestinal residente é o termo que diz respeito a população de micro-
52 organismos que compõe o trato gastrointestinal animal e que corresponde a um conjunto de
53 micro-organismos (bactérias, protozoários, fungos e/ou leveduras) que vivem em equilíbrio
54 neste segmento do hospedeiro, podendo ser comensais e/ou mutualísticas. Exerce papel
55 fundamental na manutenção da saúde intestinal e influencia o desempenho das aves através da
56 modulação do sistema imune, digestão de nutrientes e regulação da função intestinal (Khan et
57 al., 2020).

58 Em sua grande maioria, os estudos de mapeamento da microbiota intestinal das aves
59 foram estabelecidos com pesquisas realizadas em frango de corte de crescimento lento e
60 rápido, sendo pouco as explorações com galinhas poedeiras. Apesar de serem da mesma
61 espécie, as linhagens de aves poedeiras e frangos de corte possuem microbiota distinta por
62 divergirem na fisiologia, metabolismo de nutrientes, demanda energética e longevidade (Khan
63 et al., 2020). Entretanto, o microbioma central – filo *Firmicutes* e *Proteobacteria* – em ambas
64 as linhagens, são comuns, variando a população de algumas espécies devido às
65 particularidades da fisiologia da ave (Ocejo et al., 2019). Apesar dos estudos já realizados,
66 ainda não foi atingido um mapeamento completo da microbiota das aves.

67 A colonização do trato gastrointestinal (TGI) das aves pode ocorrer antes ou após a
68 eclosão dos ovos, isso vai depender de alguns fatores, como o manejo sanitário, higienização
69 do incubatório e saúde das matrizes. Nesse aspecto, os animais podem entrar em contato com
70 cepas bacterianas desde o desenvolvimento embrionário, contaminando o ovo antes da
71 oviposição (transmissão vertical) ou após (transmissão horizontal) (Macari et al., 2014).

72 A transmissão vertical ocorre devido à presença de cepas bacterianas que sobrevivem
73 tanto no ambiente da cloaca quanto do sêmen animal e por haver cepas patogênicas que
74 conseguem atingir níveis sistêmicos, podendo alojar-se em órgãos como o baço, fígado,
75 ovários e oviduto, levando, inclusive, a carga bacteriana para o interior dos ovos. Como
76 exemplo desta contaminação, temos a *Salmonella enterica* (Gast et al., 2020). Essa infecção
77 sistêmica se dá pela sobrevivência intracelular da bactéria nos macrófagos das aves, aderência
78 à mucosa do trato reprodutivo e invasão de células da granulosa ovariana (Babu et al., 2016).

79 Por outro lado, a via horizontal necessita do contato direto dos ovos com o meio
80 contaminado por micro-organismos, que se proliferam na superfície da casca e no interior dos
81 ovos por adentrarem por meio dos poros da casca (Mendes et al., 2014; Van Goor et al.,
82 2020).

83 Após a eclosão, a ave já apresenta uma carga bacteriana, sendo esta provinda da mãe
84 ou do ambiente (incubatório, aviário, entre outros) no qual o ovo foi exposto. Esta microbiota
85 consegue se desenvolver e amadurecer com a exposição contínua a rações, água, cama,
86 insetos, poeira e tratadores, pois inicialmente as cepas são imaturas e apresentam baixa
87 diversidade (Macari et al., 2014). A microbiota residente pode ser influenciada pelas vias de
88 contaminação, o que torna cada ave diferente entre si.

89 A diversidade microbiana após a eclosão é representada por bactérias Gram-negativas,
90 em particular da família *Enterobacteriaceae*, que inclui as principais cepas patogênicas, como
91 *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus* e *E. coli* (Ballou et al., 2016). Ainda na primeira semana, há
92 uma mudança gradual para uma comunidade mais diversificada composta de bactérias Gram-
93 positivas, resultando em uma proporção menor de Gram-negativas, onde o trato digestivo é
94 colonizado por cepas pertencentes a ordem *Clostridiales*, o que inclui os *Clostridium* (Ballou
95 et al., 2016). Os *Ruminococcus* e *Lactobacillus* também passam a colonizar o trato (Macari et
96 al., 2014). Contudo, pode-se afirmar a presença das espécies pertencentes a *Clostridiales*,
97 *Firmicutes*, *Proteobacterias*, *Enterococcus* e *Streptococcus* (Ocejo et al., 2019).

98 A maturação da microbiota das aves ocorre após a primeira semana de vida,
99 respectivamente, entre 14 e 28 dias de idade, período que ocorre grandes mudanças nas

100 colônias bacterianas existentes no TGI, podendo este ser colonizado por novas cepas
101 bacterianas ou até mesmo sofrer redução ou desaparecimentos de outras (Ballou et al., 2016).
102 Neste cenário de maturação do TGI e da comunidade microbiana, as cepas que permanecem
103 são as relacionadas a *Lactobacillus*, *Clostridiales*, e *Proteobacterias*, surgindo novas
104 pertencentes a *Eubacterium*, *Fusobacterium* e *Bacteroides*. Só após esse período considera-se
105 que a microbiota atingiu a maturidade (Ocejo et al., 2019) e sendo considerada estável só após
106 49 dias (Al-Khalafah, 2018; Feitosa et al., 2020).

107 **2.1.2. Habitats e particularidades da Microbiota Residente**

108 O TGI das aves é composto por bico, inglúvio, proventrículo, ventrículo/moela,
109 intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo), intestino grosso (ceco, colón e cloaca) (Yadav e
110 Jha, 2019). Em cada porção do trato, há populações microbianas distintas devido às diferenças
111 na funcionalidade, morfologia, interações metabólicas e microambiente de cada segmento
112 (Macari et al., 2014). Em geral, as espécies microbianas comumente encontradas no trato das
113 aves são as dos gêneros *Lactobacillus sp.*, *Bacteroides sp.*, *Eubacterium sp.*, *Clostridium sp.*,
114 *Escherichia coli*, *Streptococcus sp.*, *Prevotella sp.*, *Fusobacterium sp.*, *Selenomonas sp.*,
115 *Megasphaera sp.* e *Bifidobacterium sp.* (Yadav e Jha, 2019).

116 Desde o inglúvio até a cloaca, há colonização e proliferação de cepas que pertencem a
117 microbiota residente. As regiões proximais por terem pH mais ácidos é normal que haja a
118 predominância de cepas tolerantes a essas condições, como é o caso de bactérias ácido-láticas,
119 como exemplo os *Lactobacillus* que chegam a colonizar esses segmentos em até 100%,
120 decaindo a população ao longo do trato (Christofoli et al., 2020). No inglúvio, podemos
121 encontrar a presença da cepa *L. salivarius* (Barros et al., 2009) e, no estômago, *L. aviarius*
122 (Gong et al., 2007; Alexandrino et al., 2020).

123 Apesar dessa predominância nas regiões proximais do trato digestivo, as cepas ácido-
124 láticas não apresentam tanta eficácia no inglúvio, que apresenta um pH: 4,8; além do que, as
125 aves têm ausência de mastigação, embora ainda há indícios de pequena atividade fermentativa
126 que chegam a hidrolisar o amido (Macari et al., 2014).

127 O proventrículo, por possuir um pH entre 2,8 e 4,0 e por haver secreções de enzimas e
128 ácidos, o ambiente torna-se propício ao início da atividade microbiana, contudo, a baixa
129 permanência do bolo alimentar no segmento impede uma maior efetividade das bactérias
130 (Alexandrino et al., 2020). Quanto ao ventrículo que possui pH entorno de 3,5, pode-se notar
131 maior ação das enzimas microbianas devido à trituração das partículas, possibilitando assim
132 um maior contato entre os fragmentos e as enzimas. Além desta atividade, há também

133 degradação de proteínas, que é realizada através da ação sofrida das bactérias no suco
134 gástrico, sendo estas aproveitadas nos segmentos posteriores, (Yadav e Jha, 2019).

135 O duodeno é um segmento localizado na porção inicial do ID (Fraga, 2013), é onde há
136 maior variação de pH em torno de 6,0 e 6,5 devido à presença do quimo, aos resíduos de
137 enzimas gástricas e à excreção de enzimas pancreáticas e entéricas e sais biliares. Essa troca
138 de pH torna o meio inóspito para o desenvolvimento e proliferação de cepas no lúmen,
139 entretanto, a camada espessa de muco que reveste as células do enterócito possibilita a
140 colonização de algumas cepas. Porém, a comunidade e a diversidade microbiana são muito
141 baixa neste segmento, havendo predominância apenas dos *Lactobacillus* e alguns
142 *Clostridiales* e enterobactérias por serem tolerantes ao pH levemente ácido (Christofoli et al.,
143 2020).

144 O jejuno é caracterizado como o segmento localizado entre o duodeno e o íleo, nessa
145 porção do ID há uma forte proliferação de comunidades microbianas devido ao tempo de
146 maior permanência do bolo alimentar. Ao longo deste segmento, o pH varia de 5,8 a 6,6, o
147 que favorece as bactérias fermentadoras de ácido lático, *Clostridiales* e *Bacteroidetes*. Outras
148 espécies pertencentes ao gênero *Ruminococcus* podem estar presente nesta porção do ID por
149 haver presença de carboidratos estruturais na dieta e por estes serem degradadores destas
150 macromoléculas (Christofoli et al., 2020; Khan et al., 2020).

151 O íleo é a parte terminal do ID e está localizado entre o jejuno e a porção inicial do
152 intestino grosso (IG), quando comparado com as porções anteriores, ele possui um pH mais
153 neutro, em torno de 6,3 e 7,2, está constantemente renovando a camada de muco devido à
154 abundância de células caliciformes, tornando o meio mais propício ao
155 desenvolvimento/colonização de micro-organismos no lúmen, assim como as aderidas ao
156 enterócito. Ainda assim, a predominância das cepas é do gênero *Lactobacillus* e
157 enterobactérias (Christofoli et al., 2020).

158 O intestino grosso das aves se diferencia dos demais não-ruminantes por ter a presença
159 de cecos duplos e funcionar como câmara de fermentação de carboidratos estruturais, e por
160 ser um ambiente anaeróbio, o que o torna propício a proliferação de micro-organismos
161 produtores de metabólitos essenciais (ácidos graxos de cadeia curta, vitaminas, hexoses,
162 alguns aminoácidos, entre outros) para a manutenção da microbiota, assim como dos
163 enterócitos (Christofoli et al., 2020; Khan et al., 2020).

164 É no ceco, que possui pH em torno de 6,3, que se concentra a maior diversidade
165 microbiana do trato gastrointestinal, esse segmento destaca-se como sendo o principal foco

166 dos estudos por permitir a colonização e desenvolvimento de cepas patogênicas, como
167 *Clostridium perfringens*. Os gêneros predominantes neste habitat são *Ruminococcus*,
168 *Faecalibacterium*, *Eubacterium* e *Bacteroides* (Feitosa et al., 2020).

169 Além de todas as particularidades envolvendo o trato gastrointestinal, torna-se de
170 grande importância o conhecimento sobre as ligações estabelecidas entre hospedeiro e a
171 microbiota, assim como a compreensão sobre os micro-habitats formados nessa grande
172 estrutura. A microbiota pode ser estabelecida no lúmen intestinal assim como aderidas ao
173 enterócito, o que determina a colonização e permanência neste habitat é existência de fímbrias
174 na composição estrutural do micro-organismo (Macari et al., 2014).

175 A ausência de fímbrias nas cepas de *Enterococcus* e *Bacillus* permite que estes se
176 proliferem no lúmen entrando em maior contato com as partículas de alimento
177 disponibilizando nutrientes para as cepas aderidas ao enterócito, como os *Lactobacillus* que se
178 ligam às estruturas glicoproteicas do glicocálix, formando uma barreira natural contra
179 patógenos. Esta ligação específica do tecido, chamada de chave-fechadura, favorece cepas
180 benéficas (Macari et al., 2014).

181 A camada de muco presente no ID, denominada mucina, consiste em duas camadas
182 sendo uma externa solta na qual os micro-organismos podem colonizar, e outra camada
183 interna compacta que repele a maioria das bactérias impedindo a colonização, servindo como
184 a primeira linha de defesa (Pan e Yu, 2013).

185 Ambas as camadas são formadas por uma matriz proteica e rica em oligossacarídeos,
186 fontes essenciais de proteína e carboidrato para a microbiota (Macari et al., 2014). A
187 microbiota aderida a esta estrutura também se nutre dos nutrientes resultantes da digestão
188 luminal, que ficam concentrados no muco para posterior absorção (Khan et al., 2020).

189 Esta simbiose favorece a formação de barreira natural contra micro-organismos
190 oportunistas e, estimula a produção de muco que também é uma barreira. A aderência de
191 micro-organismos comensais causam diminuta degradação celular das vilosidades, entretanto,
192 estimula a imunidade local não específica, levando a produção de imunoglobulinas que agem
193 na mucosa intestinal que, por sua vez, controlam a proliferação microbiana excessiva (Pan e
194 Yu, 2013).

195 Em geral, o desenvolvimento da microbiota é um processo contínuo de sucessão de
196 populações microbianas que depende da idade e do desenvolvimento do TGI, no qual algumas
197 famílias e espécies são substituídas por outras à medida que as aves se desenvolvem (Ocejo et
198 al., 2019).

199 **2.2. Aditivos Equilibradores de Microbiota Intestinal**

200 Aditivos equilibradores da microbiota intestinal segundo a Instrução Normativa 13 de
201 30 de novembro de 2004 (alterada pela Instrução Normativa nº 44/15) emitida pelo Ministério
202 da Agricultura, Pecuária e abastecimento (MAPA), são micro-organismos que formam
203 colônias ou outras substâncias definidas quimicamente, que têm um efeito positivo sobre a
204 microbiota do trato digestório (BRASIL, 2015).

205 Os primeiros relatos do uso de aditivos equilibradores de microbiota aconteceram em
206 1948 nos estudos de identificação e isolamento da vitamina B₁₂ em culturas fúngicas, nos
207 quais foi demonstrado que a massa micelar obtida nas culturas produziam antibióticos que
208 atuavam como melhorador de desempenho (Gonzales et al., 2012). A descoberta dos
209 antibióticos transformou o mundo ao tornar tratáveis doenças e permitir o uso em doses
210 baixas para prevenir infecções.

211 Após o achado dos antibióticos como moduladores da microbiota intestinal, surgiram
212 novas descobertas relacionadas a substâncias com função de equilibradores de microbiota
213 que, segundo a IN nº 44/15/MAPA, são os probióticos, prebióticos, simbióticos e
214 acidificantes (ácidos orgânicos e inorgânicos) (BRASIL, 2015).

215 **2.3. Antibióticos como Melhoradores do Desempenho Animal**

216 Os antibióticos são substâncias utilizadas para tratar ou prevenir infecções causadas
217 por bactérias patogênicas e outros micro-organismos e são considerados um dos
218 desenvolvimentos mais importantes da medicina moderna. A palavra 'antibiótico' é derivada
219 do termo grego 'biotikos', podendo ser traduzida literalmente como 'contra a vida' (Conly e
220 Johnston, 2004).

221 Ao longo dos anos, os antibióticos ganharam algumas definições, segundo Guimarães
222 et al. (2010), são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a
223 morte de fungos ou bactérias. Para Gonzales et al. (2012), os antibióticos (AB) são
224 substâncias sintetizadas por micro-organismos ou produzidas em laboratórios a partir de um
225 princípio ativo sintetizados por fungos ou bactérias e que têm ação antimicrobiana. Uma
226 definição mais atual sobre o termo antibiótico e regida pelo Compêndio Brasileiro de
227 Alimentação Animal (2017), considera-os sendo substâncias administradas em produtos
228 destinados à alimentação animal com a finalidade de melhorar a taxa de crescimento e/ou
229 eficiência da conversão alimentar (Reis e Vieites, 2019).

230 O termo antibiótico foi utilizado pela primeira vez em 1945, por Waksman, 49 anos
231 após a primeira evidência de que substâncias produzidas por fungos tinham a capacidade de

232 inibir o crescimento bacteriano. No início da década de 40, no século 20, os antibióticos já
233 tinham sido isolados e identificados, tendo, assim, indicações para o tratamento de doenças
234 em humanos e posteriormente em animais (Gonzales et al., 2012).

235 O sucesso da alimentação animal com os antibióticos foi descoberto na década de
236 1940, durante os estudos de identificação e isolamento da vitamina B₁₂ em culturas fúngicas,
237 onde se observou que pintainhos da linhagem New Hampshire, quando alimentados com
238 micélios de *Streptomyces aureofaciens*, contendo resíduos do antibiótico clorotetraciclina,
239 melhoraram seus desempenhos de crescimento (Stokstad et al., 1949; Jones e Ricke, 2003;
240 Reis e Vieites, 2019).

241 A partir da década de 1950, além de serem utilizados para tratar as infecções, os
242 antibióticos também foram utilizados como mecanismos para estabelecer e manter uma
243 qualidade no ambiente intestinal dos animais de produção, administrados continuamente na
244 dieta em concentrações menores do que as administradas como profilaxia ou terapia
245 (Gonzales et al., 2012).

246 Os efeitos sobre a melhoria do desempenho zootécnico decorrentes ao uso dos
247 antibióticos, se dá pela ação sobre a microbiota do trato gastrointestinal, diminuindo as
248 competições por nutrientes e reduzindo a produção de metabólitos que deprimam o
249 crescimento animal. Além disso, tais substâncias podem promover uma redução no tamanho e
250 peso do trato digestório, tornando mais finas as vilosidades e paredes intestinais, em
251 decorrência da redução de ácidos graxos de cadeia curta e poliaminas produzidas pela
252 fermentação microbiana, proporcionando maior produtividade, maior crescimento, melhor
253 saúde e resistências às doenças, condicionando um menor índice de mortalidade animal
254 (Gonzales et al., 2012).

255 As evidências do uso de antibióticos em subdosagens como promotor de crescimento
256 foram bem vistas de tal forma que, em 1951, o Food and Drug Administration (FDA) dos
257 EUA aprovaram o uso dos aditivos nas rações animais sem prescrição veterinária (Hume,
258 2011; Gonzales et al., 2012). Na década de 1950 e 1960, cada Estado Europeu aprovou
259 também suas próprias regulamentações nacionais sobre o uso de antibióticos nas rações
260 animais (Reis e Vieites, 2019). O uso de antibióticos nas rações animais permitiu a realização
261 de criações em grandes densidades, aumentando a produtividade e melhorando as taxas de
262 crescimento em 4 a 8% e a conversão alimentar de 2 a 5% (Ajuwon, 2015; Reis e Vieites,
263 2019).

264 Desde então, a avicultura industrial se promoveu com o uso constante de aditivos em
265 dietas, por serem visíveis as melhorias no desempenho e na saúde do plantel. Entretanto, o
266 uso constante e intenso dos antibióticos desencadeou a seleção de linhas bacterianas
267 resistentes.

268 **2.3.1. Resistência Bacteriana ao Uso dos Antibióticos**

269 Nas últimas décadas, foram documentados aumentos na incidência de infecções
270 humanas por bactérias resistentes a antibióticos (Threlfall et al., 2000; Silbergeld et al., 2008).
271 O número crescente de incidências de resistência aos antibióticos foi hipotetizado como
272 diretamente relacionado ao uso excessivo de antibióticos necessários para tratamentos
273 profiláticos médicos em humanos e terapêuticos na produção de alimentos para animais
274 (Hume, 2011).

275 Os primeiros indícios de uma possível resistência bacteriana aos antibióticos, foi
276 relatada pelo pesquisador Alexander Fleming (médico bacteriologista escocês que descobriu a
277 penicilina, em 1928) que, durante seu discurso em homenagem ao recebimento do prêmio
278 Nobel de Fisiologia e Medicina, em 1945, alertou sobre a possibilidade de doses
279 subterapêuticas (subdosagens) gerarem micro-organismos resistentes (Reis e Vieites, 2019).

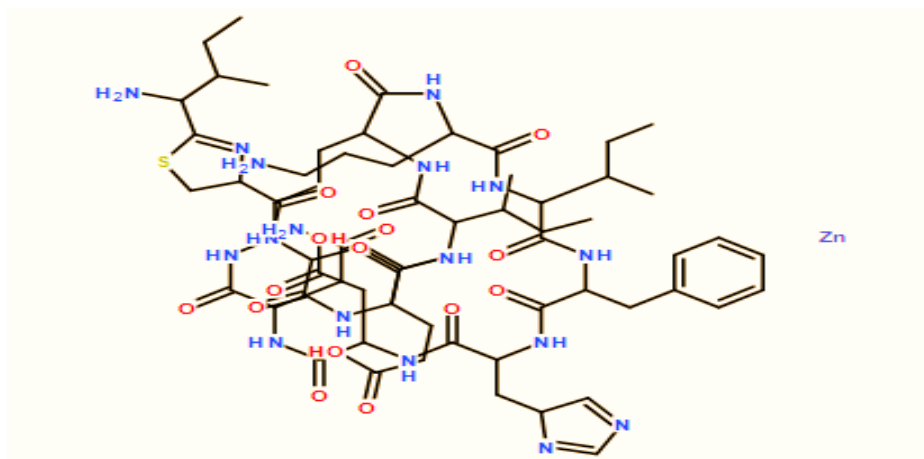
280 Em 1997, a Organização Mundial de Saúde (WHO), declarou que a resistência
281 microbiana a antibióticos ocorre devido ao uso inadequado destes (interrupção do
282 medicamento antes do tempo preconizado pelo médico, falta de acompanhamento ou mesmo
283 do retorno do paciente ao médico e automedicação).

284 Cheng et al. (2016) alegaram que a resistência microbiana aos antibióticos é um
285 processo que ocorre naturalmente, porém pode ser acelerado com a exposição ao uso
286 excessivo destes. A resistência dá-se quando as cepas alvo se mutam e não respondem aos
287 princípios ativos do medicamento que se tornam ineficazes. Além disso, o processo também
288 pode ocorrer através da reprodução (transformação, transdução ou conjugação), na qual a
289 bactéria transfere seu DNA para um plasmídeo, posteriormente este é transferido para o
290 genoma de outra bactéria, condicionando a propagação do gene resistente.

291 Desse modo, a resistência bacteriana se tornou uma problemática na saúde animal e
292 humana, por serem administrados em ambos medicamentos com mesmos princípios ativos. A
293 contaminação de produtos de origem animal – carne, ovos, esterco – por resíduos dos
294 antimicrobianos levaram aos órgãos mundiais (WHO, 1997; UE, 2006 – citado por Castanon,
295 2007) e nacional (BRASIL, 2020) a elaborarem planos e normativas vetando a utilização de

296 alguns antimicrobianos (Tabela 1) em dosagens subterapêuticas, pois o consumo destes a
297 longo prazo poderia levar a resistência bacteriana em humanos.

298 Apesar das proibições dos antibióticos pelos órgãos mundiais (WHO, UE, FDA)
299 ligados à área de saúde, no Brasil, segundo a normativa de número 01 de 13 de janeiro de
300 2020 imposta pelo órgão Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA, o
301 antibiótico bacitracina de zinco ainda é usual em dosagens subterapêuticas.



302

303 **Figura 1.** Formula molecular da bacitracina de zinco. Fonte: labeyond.com/pt/Bacitracin.html

304 2.3.2. Bacitracina de Zinco

305 A bacitracina (Figura 1) foi originalmente descoberta em 1945 por Johnson e
306 colaboradores na University Columbia em Nova York nos Estados Unidos (EUA) (Harwood
307 et al., 2018; Carramaschi, 2019). Classificado como um antibiótico polipeptídico não
308 ribossomal de amplo espectro produzidos por cepas de *Bacillus licheniformis* e *B. subtilis*,
309 cuja composição e estrutura são complexas e atuam sobre as bactérias Gram-positivas:
310 estreptococos, estafilococos, corinebactérias e clostrídios (Pavli e Kmetec, 2006; O'Donnell et
311 al., 2015). Existe três subgrupos de bacitracina: A, B e C. O subgrupo A é o principal
312 constituinte das preparações comerciais (O'Donnell et al., 2015).

313 A bacitracina contém um anel tiazolina e cadeias laterais de peptídeos. E atuam na
314 inibição do crescimento bacteriano de forma a impedir a desfosforilação de C₅₅-undecaprenyl
315 pirofosfato (Bactoprenol), um intermediário na biossíntese do peptidoglicano, principal
316 componente de parede celular bacteriana (Siewert e Strominger, 1967; Harwood et al., 2018),
317 na ausência do carreador monofosforilado, a síntese da subunidade do peptidoglicano para e
318 com isso há uma atrofia sobre a parede celular da bactéria, impedindo seu desenvolvimento.

319 A biossíntese dos peptidoglicanos ocorre em três estágios: (1) biossíntese dos
 320 precursores de nucleotídeos da uridina, (2) utilização desses precursores para formar fitas
 321 lineares de peptidoglicano, e (3) reticulação dos fios lineares. Cada estágio é inibido
 322 especificamente por diferentes antibióticos. Ristocetina, vancomicina e bacitracina são todos
 323 inibidores do segundo estágio (Siewert e Strominger, 1967).

324 **Tabela 1.** Antimicrobianos proibidos como melhoradores de desempenho e alguns aditivos
 325 equilibradores de microbiota intestinal aprovados no uso na alimentação animal no Brasil

PROIBIDOS	
Aditivos	Instrução Normativa / Decreto / Lei
Avoparcina	Of. Circ. DFPA no 047/1998
Arsenicais e antimoniais	Portaria no 31, 29/01/2002
Cloranfenicol e Nitrofuranos	IN no 09, 27/06/2003
Olaquinox	IN no 11, 24/11/2004
Carbadox	IN no 35, 14/11/2005
Violeta Genciana	IN no 34, 13/09/2007
Anfencóis, tetraciclina, beta lactâmicos (benzilpenicilâmicos e cefalosporinas), quinolonas e sulfonamidas sistêmicas	IN no 26, 9/07/2009 (revoga Portaria 193/1998)
Espiramicina e eritromicina	IN no 14, 17/05/2012
Colistina	IN nº 45, de 22/11/2016
Tilosina, Lincomicina e Tiamulina	IN nº 01, de 13/01/2020
APROVADOS	
Nome	Classificação
Avilamicina	Melhorador de desempenho
Bacitracina de Zinco	Melhorador de desempenho
Extrato de casca de carvalho	Melhorador de desempenho
<i>Bacillus licheniformis</i>	Probiótico
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Probiótico
<i>Enterococcus faecium</i>	Probiótico
Extrato de Hemicelulose	Prebiótico

327 Recentemente, Crisol-Martínez et al. (2017) comprovaram em sua pesquisa que a
328 bacitracina ainda é eficaz sobre o desempenho e sobre a microbiota cecal de frangos de corte.
329 Contudo, a tendência mundial é banir a utilização de antibióticos em dietas dos animais para
330 promover crescimento.

331 Entretanto, os animais continuam submetidos a ambientes adensados que favorecem a
332 proliferação de patógenos, doenças e estresse que deprimem o sistema imune, tornando os
333 animais mais vulneráveis, sendo impossível a isenção de compostos na dieta que aprimorem a
334 microbiota intestinal (Toledo et al., 2007) e conseqüentemente a digestibilidade e absorção
335 dos nutrientes da ração (Matur et al., 2010; Feitosa et al., 2020).

336 Por isso, há busca por aditivos equilibradores da microbiota alternativos e comensais,
337 que não causem resistência bacteriana tem sido constante. Pesquisas neste âmbito
338 demonstraram que alternativas como prebióticos, probióticos e simbióticos têm sido
339 promissoras.

340 Akbaryan et al. (2019), ao comparar os efeitos dos prebióticos – amido resistente e
341 frutooligossacarídeos – com a bacitracina de zinco, sobre a microbiota cecal, morfologia
342 intestinal e títulos de anticorpo contra o vírus da doença de Newcastle em frangos de corte,
343 constataram que as aves submetidas às dietas contendo prebióticos apresentaram melhores
344 índices quando comparadas às aves que consumiram a bacitracina de zinco.

345 Thema et al. (2019), apresentaram, que aditivos alternativos (probiótico – *Bacillus*
346 *subtilis*), ácidos orgânicos, protease e minerais quelados) e suas combinações podem
347 substituir a bacitracina de zinco em dietas para frangos de corte por não promoverem a
348 resistência microbiana e contribuírem para o desenvolvimento produtivo da ave.

349 **2.4. Prebiótico**

350 **2.4.1. Histórico, Definição e Fontes**

351 O termo prebiótico foi utilizado pela primeira vez em 1995 por Gibson e Roberfroid,
352 onde classificaram como sendo um ingrediente alimentar não digerível que afeta
353 benéficamente o hospedeiro ao estimular seletivamente o crescimento e/ou a atividade de uma
354 ou de um número limitado de bactérias no cólon e, assim, melhorando a saúde do hospedeiro.

355 Ainda segundo os mesmos autores, para que um ingrediente seja considerado um
356 prebiótico ele deve apresentar algumas características: não ser hidrolisado nem absorvido na
357 parte superior do trato gastrointestinal; ser um substrato seletivo para uma ou um número
358 limitado de bactérias benéficas comensais ao cólon que são estimuladas a crescer e/ou são
359 ativadas metabolicamente; ser capaz de alterar a flora das colônias em favor de uma

360 composição mais saudável, e induzir efeitos luminais ou sistêmicos benéficos à saúde do
361 hospedeiro.

362 Ao longo dos anos, a classificação dos prebióticos sofreu algumas modificações.
363 Atualmente a definição melhor aceita foi descrita por Bindels et al. (2015). Os autores
364 definem como sendo compostos não digeríveis que, por meio de sua metabolização por
365 micro-organismos no intestino, modulam a composição e/ou atividade da microbiota
366 intestinal, conferindo efeito fisiológico benéfico ao hospedeiro.

367 Os prebióticos são essencialmente formados por carboidratos com ramificações e
368 tamanhos diferenciados, podendo ser monossacarídeos, dissacarídeos, oligossacarídeos e
369 polissacarídeos (Raizel et al., 2011). A sua extração pode vir de diversas fontes alimentares
370 como alguns cereais, tubérculos e raízes, assim como da parede de micro-organismos, tais
371 como glucanos e mananos quando extraídos da parede celular da levedura *Saccharomyces*
372 *cerevisiae* (Raizel et al., 2011; Lemos et al., 2016), mas, em geral, a maior parte da extração é
373 de fonte vegetal. Dentre os prebióticos mais usuais estão os frutooligossacarídeos (FOS),
374 mananoligossacarídeos (MOS), β -glucanos e os xilooligossacarídeos (XOS).

375 Os frutooligossacarídeos (FOS) e a inulina, sua versão de cadeia mais longa (de 3 a 60
376 monômeros), estão entre os prebióticos mais estudados em humanos e animais. Os FOS são
377 carboidratos de cadeia curta e não digeríveis, formados por polímeros lineares naturais de 2
378 até 10 monoméricos, onde de 2 a 9 unidades de frutose se unem através de ligações
379 glicosídicas β - (2-1) e α - (1-2), terminadas por um resíduo de glicose (Pourabedin e Zhao,
380 2015; Shang et al., 2018; Macedo et al., 2020) e obtidos através da hidrólise da inulina (Raizel
381 et al., 2011). Normalmente os FOS são encontrados nas formas de 1-kestose (GF2), nistose
382 (GF3) e frutofuranosil nistose (GF4) (Macedo et al., 2020).

383 Essa ligação β -glicosídica presente nos frutanos confere resistência à quebra da
384 molécula por parte das aves pela ausência de enzimas digestivas específicas. Desse modo,
385 apenas grupos seletos de bactérias benéficas, como exemplo *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*
386 formadoras de ácido láctico, conseguem digerir este substrato e se beneficiar, ocasionando
387 aumento da população. Com o aumento da população destas cepas, conseqüentemente haverá
388 maior produção de ácido láctico, tornando o meio luminal levemente ácido deixando o
389 ambiente inóspito para a proliferação de bactérias patogênicas, como *Clostridium pefrigens* e
390 *E. coli* em aves (Ricke, 2015).

391 Outro grupo do prebiótico compreende os mananoligossacarídeos (MOS), que são
392 oligômeros à base de manose ligados entre si por ligações glicosídicas β - (1,4), normalmente

393 encontrados em determinadas plantas como o feijão ou na porção manoproteína da parede
394 celular da *Saccharomyces cerevisiae*, cujos principais componentes, mananos e β -glucanas
395 (manoproteínas), são conhecidos por induzir a ativação do sistema imunológico dos animais
396 (Pourabedin e Zhao, 2015; Diaz et al., 2018).

397 Já os β -glucanos são polissacarídeos de cadeia longa, compostos de monômeros de D-
398 glicose unidos entre si por ligações glicosídicas β - (1,3) e β - (1,6), derivados de leveduras ou
399 de paredes celulares de fungos (Teng e Kim, 2018). Por terem a composição formada por
400 ligações beta, essa classe de prebiótico se ligam a receptores específicos de macrófagos que
401 reconhecem os açúcares específicos encontrados em glicoproteínas da superfície epitelial,
402 estimulando a fagocitose pelos macrófagos e a produção de citocina que ativa a produção de
403 linfócitos, aumentando consequentemente a resposta imune inata e adquirida (Świątkiewicz et
404 al., 2014).

405 Nas aves, por não possuírem enzimas responsáveis pela hidrólise das ligações deste
406 composto, acredita-se que este oligossacarídeo alcance o trato gastrointestinal inferior sem ser
407 digerido. Ao atingir a nível de intestino, os carboidratos contendo manose se ligam às lectinas
408 patogênicas e impedem a sua fixação ao enterócito, desse modo, há uma diminuição da
409 população patogênica no trato (Teng e Kim, 2018).

410 Outra fonte prebiótica são os xiloligosacarídeos (XOS), que são formados por
411 unidades de D-xilopiranosídeo ligados entre si por ligação β - (1,4). Sua produção se dá pela
412 degradação hidrolítica parcial de materiais lignocelulósicos, como os cereais. A sua estrutura
413 formada por ligações glicosídicas entre os monômeros de xilose faz com que atinja o trato
414 intestinal, principalmente o ceco, pois é onde ocorre maior fermentação sem ser degradado,
415 uma vez que as aves não possuem enzimas específicas para a quebra das ligações
416 (Pourabedin e Zhao, 2015).

417 **2.4.2. Mecanismo de Ação**

418 Em geral, os prebióticos, quando inseridos nas dietas das aves, atuam de diferentes
419 formas dentro dos segmentos do trato digestivo, obtendo maior atividade na parte inferior do
420 trato (ceco) por haver maior população e diversidade microbiana. Os mecanismos de ação no
421 organismo do animal variam de acordo com a fonte utilizada (MOS, FOS, β -glucanos, entre
422 outros).

423 Os mecanismos de ação dos prebióticos mais relatados na literatura são como
424 substrato para cepas benéficas, barreiras físicas no intestino e estimuladores do sistema
425 imune. Os prebióticos, quando fornecidos como substratos para espécies microbianas

426 benéficas, geram metabólitos como derivados de ácidos biliares, vitaminas e ácidos orgânicos
427 – ácidos graxos de cadeia ramificada e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que são
428 absorvidos pelo animal e algumas substâncias antibacterianas, como a bacteriocina que atua
429 sobre cepas patogênicas, alterando a população da microbiota residente (Bindels et al., 2015;
430 Teng e Kim, 2018).

431 Os ácidos orgânicos provindos da degradação dos prebióticos alteram o pH intestinal,
432 deixando o lúmen levemente ácido, tornando o meio inóspito para determinadas cepas
433 patogênicas, como os gêneros *Salmonella* sp e *E. coli* (Lan et al., 2017). Essa alteração de pH
434 também estimula a produção de enzimas pancreáticas o que acarreta ao maior contato da
435 ingesta com as enzimas melhorando a digestibilidade dos nutrientes (Ricke et al., 2020).

436 Os metabólitos produzidos são aproveitados pelo animal de forma eficiente,
437 acarretando a otimização no desempenho produtivo. Esses metabólitos gerados a partir da
438 digestão dos substratos são aproveitados de forma mútua pelo animal, além de apresentar
439 atividade antimicrobiana, melhora a integridade das células do enterócito e regula a população
440 microbiana do trato gastrointestinal (Ricke et al., 2020).

441 Como barreira física, os prebióticos possuem ligações glicosídicas que se aderem à
442 mucosa intestinal, formando uma espécie de barreira, impedindo a adesão de bactérias, fungos
443 e protozoários patogênicos à parede das células do enterócito, dessa forma, os patógenos se
444 ligam ao prebiótico e são eliminados do trato digestivo através das fezes/excreta. Em resposta
445 à ligação prebiótico-enterócito, há estímulo à produção de mucina pelas células caliciformes
446 do epitélio luminal, formando uma barreira natural de muco, dificultando a aderência de
447 patógenos (Forte et al., 2018).

448 Essa adesão do prebiótico à mucosa também gera resposta imunológica, onde as
449 células sentinelas como as dendríticas, macrófagos e os mastócitos, ao realizarem o
450 reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos, capturam a molécula,
451 processam e apresentam antígenos para os linfócitos (Antoniali, 2013; Teng e Kim, 2018).
452 Este reconhecimento induz a maturação da célula dendrítica, um processo essencial para
453 ativar os linfócitos T e B produzidos pelos órgãos timo e bursa de fabricius nas aves,
454 respectivamente (Antoniali, 2013).

455 Outra forma de atuação do prebióticos é como antígenos não patogênicos. Eles, por
456 serem reconhecidos pelos receptores de células imunes, agem também como adjuvantes de
457 vacinas, aumentando os títulos de anticorpos (Teng e Kim, 2018).

458 Logo, os prebióticos apresentam vários efeitos benéficos fisiológicos, metabólicos e
459 imunológicos, conferindo ao animal melhoria na microbiota residente, na integridade dos
460 enterócitos e conseqüentemente no desempenho produtivo.

461 Dietas isentas desse tipo de aditivo, possuem poucos ingredientes em sua formulação
462 que servirão como substratos para a microbiota residente, não apresentando resultados
463 significativos sobre o desempenho produtivo devido à baixa quantidade de metabólitos
464 produzidos. Nesta classe, estão os carboidratos não digeríveis, que são os amidos resistentes,
465 pectinas, arabinxilossacarídeos e outras fibras dietéticas (Bindels et al., 2015). Contudo, a
466 aplicação de prebióticos em dietas pode estabelecer uma comunidade microbiana saudável no
467 intestino de aves, aumentando a abundância de *Lactobacillus* e *Bifidobactérias* e reduzindo os
468 títulos de coliformes (Teng e Kim, 2018).

469 Diversas pesquisas vêm demonstrando os benefícios mútuos destes substratos na
470 alimentação de aves, quando inseridos a sós ou em conjunto com outros grupos prebióticos
471 (Al-Khalaifa et al., 2019; Froebel et al., 2019; Kridtayopas et al., 2019; Rehman et al., 2020;
472 Ricke et al., 2020). No estudo realizado por Park et al. (2017), foi constatado que
473 frutooligosacarídeos, galacto-oligosacarídeos e fibra alimentar de ameixa enriqueceram a
474 comunidade bacteriana e modularam a diversidade do microbioma. Essa modulação levou ao
475 aumento de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, que tem
476 potencial em reduzir infecção por *Salmonella*, inibir a inflamação e pode promover as taxas
477 de renovação da mucosa celular.

478 Corigan et al. (2015), ao identificar os efeitos reprodutíveis da suplementação dietética
479 com um mananoligosacarídeo (MOS) na estrutura e função da comunidade bacteriana cecal
480 de frangos de corte em um ambiente de produção comercial, salientam a alteração na
481 comunidade bacteriana de 7 dias de suplementação até 35 dias, onde os filos *Bacteroidetes*
482 foram substituídos pelo *Firmicutes*. Esse resultado indicou que as alterações das comunidades
483 bacterianas como resultado de MOS podem alterar a capacidade funcional do ceco.

484 Adhikari et al. (2018), ao avaliar a eficácia dos níveis 0,5 e 1,0% do prebiótico
485 frutooligosacarídeos (FOS) no controle da infecção de *Salmonella* Enteritidis (SE) em
486 galinhas poedeiras - White Leghorn, observaram que houve aumento sobre a imunoglobulina
487 A (IgA), à medida que a concentração de FOS aumentou, atingindo significância de 1,0%,
488 bem como a expressão do gene de citocina alterada no íleo. Houve um aumento significativo
489 de receptores específicos do sistema imune (toll-like-4 e interferon gama) em ambos os níveis
490 de FOS. Além disso, a suplementação de FOS também reduziu SE cecal e fezes. Com isso, os

491 resultados sugerem que a suplementação dietética com FOS alterou a patogênese SE enquanto
492 modulava a imunidade humoral no tecido linfoide associado ao intestino.

493 O estudo com adição de β -1,3-glucano nas concentrações de 0,1 e 0,2% às rações de
494 frangos de corte realizado por Zhang et al. (2020) constatou que, nas aves, ao consumirem a
495 dieta enriquecida do aditivo, houve aumento na digestibilidade da energia, reduziu a
496 população de *E. coli* no íleo e conseqüentemente melhorou a qualidade da carcaça.

497 Apesar de cada grupo probiótico agir de forma semelhante, as particularidades entre os
498 grupos são existentes, isso é o que nos mostram as pesquisas, no entanto, é um aditivo
499 alternativo à problemática da resistência bacteriana causada pela administração contínua de
500 antibióticos e que devem ser mais bem estudados afim de esclarecer suas particularidades.

501 **2.5. Probiótico**

502 **2.5.1. Histórico e Definição**

503 O termo probiótico é derivado do latim (*pro*) e grego (*bios*), que significa “para a
504 vida” (Gogineni, 2013; Sidjabat e Blackall, 2020), sendo o antônimo de antibiótico, que
505 significa “contra-vida” (Coppola; Turnes, 2004; Murarolli, 2008).

506 Os primeiros relatos demonstrando a influência dos micro-organismos sobre a saúde,
507 foram realizados por Metchnikoff em 1907, onde o pesquisador observou uma maior
508 longevidade em camponeses búlgaros que consumiam leite fermentado por bactérias
509 produtoras de ácido láctico (um exemplo de probiótico - *Lactobacillus acidophilus*), que
510 atribuía proteção contra infecções gastrintestinais e redução do câncer de cólon pela sua
511 ingestão (Silva e Filho, 2000; Maity e Misra, 2009).

512 O termo probiótico ganhou várias definições ao longo dos anos, sua primeira descrição
513 foi realizada em 1965 por Lilly e Stillwell quando descreveram os probióticos como
514 substâncias desconhecidas promotoras de crescimento produzidas por um protozoário ciliado
515 que estimulava o crescimento de outro ciliado (FAO, 2016). Enquanto Parker (1974),
516 descreveu os probióticos como micro-organismos ou substâncias que favoreciam o balanço da
517 microbiota intestinal (FAO, 2016).

518 Fuller (1989) criticou a inclusão da palavra “substâncias” e redefiniu o termo
519 probiótico, como “suplemento alimentar constituído por micro-organismos vivos capazes de
520 beneficiar o hospedeiro através do equilíbrio da microbiota intestinal”. Posteriormente, o
521 autor redefiniu sua ideia e considerou que, para um composto ser considerado como
522 probiótico, deveria compreender alguns requisitos, tais como “os micro-organismos deveriam
523 ser produzidos em larga escala, permanecendo estáveis e viáveis em condições de estocagem,

524 serem capazes de sobreviver no ecossistema intestinal e possibilitar ao organismo os
525 benefícios de sua presença”.

526 A definição mais amplamente aceita sobre os probióticos, é descrita pelos órgãos de
527 pesquisa conjunta FAO e WHO sendo “micro-organismos vivos que, quando administrados
528 em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro” (FAO, 2016).

529 Nos últimos anos, pesquisadores concentraram seus estudos no fornecimento de novos
530 e alternativos suplementos alimentares que previnem doenças, estimulem o aumento da
531 imunidade das aves e diminuam os riscos biológicos causados pelo uso dos antibióticos. Os
532 probióticos se mostram possíveis substitutos aos antibióticos pelo seu histórico de uso seguro
533 em produtos lácteos fermentados e pelos seus efeitos benéficos altamente reconhecidos na
534 saúde humana.

535 Os probióticos são constituídos por várias espécies de bactérias benéficas, fungos ou
536 leveduras que, além de promover o crescimento animal, também são capazes de eliminar
537 bactérias patogênicas como *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia*
538 *coli*, *Clostridium perfringens* (Iannitti e Palmieri, 2010; Alagawany et al., 2018). Podem ser
539 fornecidos como um suplemento alimentar microbiano vivo na dieta ou na água das aves e
540 também podem ser administrados ao embrião em desenvolvimento usando tecnologia de
541 alimentação *in ovo* (Pender et al., 2016; Jha et al., 2020).

542 **2.5.2. Mecanismo de Ação e Fontes**

543 Dentre os mecanismos de ação dos probióticos, destacam-se a inibição de patógenos
544 pela produção substâncias antibacterianas, como as bacteriocinas, ácidos orgânicos, peróxido
545 de hidrogênio e defensinas, inibição competitiva pelo bloqueio de adesão das bactérias
546 patogênicas aos locais de ligação epitelial intestinal, modulação das respostas imune do
547 hospedeiro, regeneração da mucosa intestinal e secreção de enzimas digestivas (Tiwari et al.,
548 2012; Alagawany et al., 2018).

549 Os probióticos também podem atuar na regulação de produção de citocinas anti e pró
550 inflamatórias (Roselli et al., 2005; Alagawany et al., 2018), estimulando a produção de
551 anticorpos, aumentando a atividade das células naturais de killer e macrófagos, também
552 podendo estimular as funções de barreira epitelial e regular a produção de muco, motilidade
553 intestinal, bem como, o baixo pH, que facilita a absorção de proteínas e minerais, como cobre,
554 cálcio, ferro, manganês e magnésio (Raghuwanshi et al., 2015; Alagawany et al., 2018).

555 Cada probiótico possui mecanismos de ação distintos, o que lhes confere uma eficácia
556 protetora variável. Nesse contexto, muitos produtos comerciais utilizam um mix de cepas

557 probióticas que agem em diferentes locais e modos, criando efeitos sinérgicos benéficos ao
558 animal.

559 Para que se utilize uma bactéria como probiótico, deve-se seguir alguns critérios
560 básicos, como tolerância a condições gastrointestinais, capacidade em suportar pH baixo e
561 altas concentrações de ácidos biliares (FAO, 2016), exclusão competitiva de patógenos e
562 capacidade de aderir à mucosa gastrointestinal (Klaenhammer e Kullen, 1999; Gadde et al.,
563 2017; Jha et al., 2020). Além disso, os probióticos são selecionados com base em sua
564 sobrevivência na fabricação, armazenamento, transporte, processos de aplicação, capacidade
565 de manter a viabilidade e suas características desejáveis (FAO, 2016; Jha et al., 2020).

566 Existe vários tipos de micro-organismos com potencial para serem utilizados como
567 fonte probiótica, porém, os tipos mais comuns são as bactérias ácido lácticas e as
568 bifidobactérias, embora outras bactérias e certas leveduras também sejam utilizadas (Didari et
569 al., 2014). As cepas benéficas de caráter probiótico mais comumente usadas na nutrição
570 animal são as do gênero *Lactobacillus spp*, *Bifidobacterium spp*, *Enterococcus spp*, *Bacillus*
571 *subtilis* e *Saccharomyces spp*. Podendo estas serem extraídas de produtos fermentados, não
572 fermentados e do corpo animal/ humano (leite, conteúdo intestinal, fezes) (Soccol et al., 2010;
573 Alagawany et al., 2018).

574 **2.5.3. Lactobacillus acidophilus**

575 As bactérias do gênero *Lactobacillus* pertencem ao filo *Firmicutes*, classe *Bacilli*,
576 ordem *Lactobacillales*, família *Lactobacillaceae* (Schmitt, 2014). São bactérias Gram-
577 positivas, não formadoras de esporos e facultativamente anaeróbias ou micro-aerofílicas em
578 formato de bastonetes e constituem um dos gêneros de bactérias produtoras de ácido láctico –
579 LABs (Goldstein et al., 2015). O gênero é compreendido por 261 espécies (Zheng et al.,
580 2020), sendo estas encontradas em diferentes ambientes, como plantas, solos, vegetais,
581 cereais, frutas, bebidas fermentadas, queijos, pele, cavidade oral, trato gastrointestinal de
582 animais e humanos, dentre outros (Mesquita et al., 2017). São bactérias bastantes fastidiosos,
583 por isso precisam de um meio rico em nutrientes, contendo aminoácidos, peptídeos,
584 carboidratos, ácidos graxos, sais, derivados de ácidos nucleicos e vitaminas para se
585 desenvolverem (Carr et al., 2002; Schmitt, 2014).

586 Os lactobacilos podem ser divididos em 2 grupos metabólicos: homofermentativo, que
587 convertem a glicose em ácido láctico, e heterofermentativo, que convertem a glicose em ácido
588 láctico, ácido acético, etanol e CO₂. Esses metabólitos podem reduzir o pH do lúmen intestinal,
589 tornando o ambiente desfavorável para as bactérias patogênicas (Menconi et al., 2011).

590 Pesquisas constataam que as cepas de *Lactobacillus* exercem efeito de exclusão competitiva em
591 enterobactérias, como *Salmonella entérica* serovar *Enteritidis* em galinhas (Penha Filho et
592 al., 2015). Além disso, influenciam positivamente o equilíbrio da microbiota gastrointestinal,
593 aumentando a presença de bactérias benéficas, como *Bifidobacterium spp.*, e reduzindo
594 bactérias potencialmente prejudiciais, como *Clostridia*, *Estafilococos* e *Escherichia*
595 *coli* (Forte et al., 2016).

596 Os *Lactobacillus acidophilus* é uma das espécies considerada mais importantes dentro
597 do gênero *Lactobacillus*, são bastonetes Gram-positivos, não formadores de esporos, com
598 extremidades arredondadas que ocorrem isoladamente, em pares e em cadeias curtas,
599 geralmente com dimensões de $0,6-0,9 \times 1,5-6\mu\text{m}$ (Ozogul e hamed, 2016). São encontrados
600 principalmente nos intestinos de animais e humanos (Schmitt, 2014) e na vagina de ambos,
601 onde o ambiente pode ser bastante ácido (Ozogul e hamed, 2016). Costumam ser utilizados
602 como probióticos devido à sua resistência à bile e ao seu alto potencial em estabelecer um
603 equilíbrio saudável entre a microbiota benéfica e patogênica.

604 Os *Lactobacillus acidophilus* possuem mecanismos de ação semelhante à de outras
605 espécies de *Lactobacillus*, nas quais vão atuar aderindo-se ao epitélio intestinal, formando uma
606 barreira que previne a colonização de micro-organismos indesejáveis devido à competição por
607 nutrientes e sítios de aderência, além disso, podem atuar liberando fatores antimicrobianos
608 como bacteriocinas, ácidos graxos de cadeia curta, peróxido de hidrogênio, diacetil e amônia
609 (Ozogul e hamed, 2016).

610 As bacteriocinas produzidas pelos *L. acidophilus* são as do tipo lactacina – B
611 (Tabasco et al., 2009; Hegarty et al., 2017; Dean et al., 2020) e vão atuar destruindo as
612 células-alvo das bactérias patogênicas pela formação de poros e pela inibição da síntese da
613 parede celular. Já os ácidos graxos de cadeia curta, como o ácido láctico e ácido acético,
614 produzidos no processo de fermentação, reduzem o pH do lúmen intestinal, condicionando a
615 eliminação das bactérias patogênicas gram-negativas, pelo rompimento das membranas
616 externas.

617 Pesquisas científicas têm demonstrado os benefícios proporcionados pelos
618 *Lactobacillus acidophilus*. Li et al. (2018), avaliando os efeitos de *Lactobacillus acidophilus*
619 sobre o desempenho de crescimento e saúde intestinal de frangos de corte desafiados por
620 *Clostridium perfringens*, observaram que a cepa probiótica pode modular a microbiota
621 intestinal, aliviar as inflamações e o comprometimento do intestino, bem como reduzir os
622 índices de mortalidade de frangos desafiados com *C. perfringens*.

623 Elmi et al. (2020), discorrendo sobre os efeitos de *Lactobacillus acidophilus* e
624 antibacterianos naturais no desempenho de crescimento e colonização de *Salmonella* em
625 frangos de corte desafiados com *Salmonella enterica* RTCC 1621, concluíram que os
626 lactobacilos melhoram as características de desempenho de crescimento, morfologia
627 intestinal, inibição do crescimento de *Salmonella*, podendo ser utilizados como uma
628 alternativa adequada a muitos antibióticos.

629 **2.5.4. Bifidobacterium bifidum**

630 As bactérias do gênero *Bifidobacterium* pertencem ao filo *Actinobactéria*, ordem
631 *Bifidobacteriales* e família *Bifidobacteriaceae* (Lee e O ‘Sullivan, 2010). Assim como as
632 bactérias do gênero *Lactobacillus*, também pertencem ao grupo das bactérias ácido lácticas –
633 LABs (Salminen et al., 1998; Picard et al., 2005). São bactérias gram-positivas, anaeróbios
634 estritos, imóveis, não formadores de esporos, curtos e irregulares e possuem formato de
635 bastonete curvo com bifurcação em formato de V ou Y com ramificações rudimentares (Butta
636 et al., 2017).

637 O gênero *Bifidobacterium* é compreendido por 48 espécies e subespécies (Bunesova et
638 al., 2014), sendo estas encontradas em ambientes como intestinos de animais, humanos e
639 insetos, bem como no leite cru e na cárie dentária humana (Lee e O ‘Sullivan, 2010). Em
640 aves, podem ser encontradas tanto no intestino delgado, quanto no grosso (Figueira, 2013).
641 Podem fermentar oligossacarídeos não digeríveis no ceco e utilizá-los como fonte de carbono
642 e energia (Gomes e Malcata, 1999; Figueira, 2013).

643 Dentre as características benéficas relacionadas aos *Bifidobacterium*, pode-se destacar
644 a inibição do crescimento de bactérias patogênicas devido à produção de ácidos graxos de
645 cadeia curta como acetato e lactato (El-Hack et al., 2020), bacteriocinas e pela redução de pH
646 intestinal, auxílio sobre a digestão e absorção de nutrientes, estímulo sobre a síntese de
647 vitaminas do complexo B e imunidade devido à ativação da proliferação dos macrófagos
648 (Leahy et al., 2005; Figueira, 2013) e também auxiliam na síntese da produção de mucina que
649 é uma glicoproteína ligada à proteção da mucosa intestinal.

650 Os *Bifidobacterium* produzem dois tipos de bacteriocinas, a bifidina e bifidocina B. A
651 bifidocina B vai atuar como agente antibacteriano em algumas cepas patogênicas de origem
652 alimentar, como *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Listeria*, *Bacillus*, *Enterococcus* e *Pediococcus*
653 *spp.* Enquanto a bifidina só é ativa contra *Micrococcus flavus* e *Staphylococcus aureus* (Shah
654 e Dave, 2002; Abdel-Moneim et al., 2019).

655 Apesar das bifidobactérias serem consideradas como anaeróbios estritas, existem
656 algumas cepas que podem sobreviver na presença de O₂, como as cepas de *Bifidobacterium*
657 *boum*, *Bifidobacterium thermophilum* e *Bifidobacterium animalis* spp. (Bunesova et al.,
658 2014).

659 As cepas de *Bifidobacterium bifidum* se destacam dentro do gênero dos
660 *Bifidobacterium* por causa de seus benefícios, que são modulação da microbiota intestinal,
661 imunoestimulação, competição com bactérias patogênicas por locais de fixação intestinal e
662 nutrientes, produção de substâncias antimicrobianas como ácido lático e acético que podem
663 inibir tanto bactérias Gram-positivas ou negativas (El-Moneim et al., 2019).

664 Estrada et al. (2001), comentando sobre os efeitos de uma cepa de *Bifidobacterium*
665 *bifidum* sobre os níveis de populações bacterianas fecais, incidência de celulite aviária e
666 desempenho de crescimento em frangos de corte, constataram os efeitos significativos sobre o
667 desempenho de crescimento, as reduções dos números de bactérias patogênicas como
668 coliformes e clostrídios e as reduções dos números de animais com celulite aviária.

669 Em pesquisa, El-Moneim et al. (2019), estudando a administração *in ovo* de duas
670 cepas probióticas *Bifidobacterium bifidum* ATTC 29521 (5x10⁹ e 1x10⁷ UFC) e
671 *Bifidobacterium longum* ATTC 15707 (5x10⁹ e 1x10⁷ UFC), e seus efeitos no desempenho e
672 na expressão gênica em pintos de corte, indicaram melhorias significativas no peso corporal
673 vivo, ganho de peso corporal, taxa de conversão alimentar, parâmetros hematológicos e altura
674 das vilosidades sem efeito negativo sobre as características de carcaça e parâmetros de
675 indicação da função hepática e renal.

676 **2.5.5. Bacillus subtilis**

677 O gênero *Bacillus* é composto por bactérias gram-positivas em forma de bastonete,
678 pertencentes ao filo *Firmicutes*, ordem *Bacillales*, família *Bacillaceae*. São bactérias
679 formadoras de esporos, aeróbia ou anaeróbia facultativa. Em geral, o gênero *Bacillus* é
680 designado como um grupo habitante no solo, contudo, podem ser extraídos de outras fontes,
681 como ar, água, vegetais, alimentos, e intestino animal e humano (Elshaghabe et al., 2017).

682 Os *Bacillus* são bactérias que se desenvolvem em ambientes com temperaturas em
683 torno de 25 a 37 °C, apesar de existir algumas cepas que podem crescer em faixa de
684 temperatura muito altas ou muito baixas. Algumas cepas também podem habitar ambientes
685 com pH ao extremo, podendo crescer em pH entre 2 e 10, sendo essas heterogeneidades de
686 ambientes e condições de crescimento, reflexos da variedade de ambientes que a espécie pode

687 habitar e a quantidade de substrato que pode utilizar em prol do seu crescimento (Santos,
688 2018).

689 Em condições ambientais estressantes, os *Bacillus* podem produzir esporos que
690 permanecem em um estado dormente por longos períodos, vantagem que os distingue sobre
691 os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Os esporos dos bacilos podem resistir temperaturas de até
692 113°C por um período de até 8 minutos, além disso, podem resistir a pH baixos, e aos sais
693 biliares e outras condições adversas do trato gastrointestinal (Barbosa et al., 2005; Grant et al.,
694 2018).

695 Os esporos dos bacilos desempenham saúde intestinal não apenas por mecanismos de
696 exclusão competitiva, mas também pela produção de peptídeos antimicrobianos (PAM) que
697 são citotóxicos para as bactérias patogênicas, o que reduz os sinais associados às doenças
698 infecciosas entéricas, como a coccidiose aviária (Grant et al., 2018).

699 Os bacilos são produtores reconhecidos de peptídeos antimicrobianos (PAM) a mais
700 de 50 anos e produz cerca de 66 tipos diferentes de PAM, sendo que alguns já foram
701 purificados e comercializados pela indústria. Algumas bactérias produzem os PAM de forma
702 ribossômica, em que atuam em uma faixa antimicrobiana mais estreita contra microrganismos
703 intimamente relacionados, enquanto outras bactérias produzem de forma não-ribossômica,
704 onde moléculas precursoras codificadas por genes são montadas pós-tradução por enzimas,
705 exercendo uma atuação em faixa antimicrobiana mais ampla (Sumi et al., 2015; Grant et al.,
706 2018).

707 As bacteriocinas são os principais PAM produzidos de forma ribossômica e se
708 enquadram em três classes principais (Zhao & Kuipers, 2016). Classe I são os lantibióticos
709 que contêm os aminoácidos modificados lantionina e metillantionina; classe II são
710 bacteriocinas não modificadas de baixo peso molecular (<30 kDa), e classe III são proteínas
711 que possuem alto peso molecular e que não toleram o calor (> 30 kDa) (Grant et al., 2018).

712 As bacteriocinas atuam de maneira a formar poros na parede celular das bactérias
713 inicialmente por atração pelas cardiolipinas carregadas negativamente, fosfatidilserina ou
714 fosfatidilglicerol. Após a ligação aos receptores específicos da parede celular, o espectro da
715 atividade antimicrobiana é dependente do peptídeo (Lee & Kim, 2011; Grant et al., 2018).

716 Os bacilos também produzem PAM de forma não ribossômica por meio de
717 mecanismos detalhados de montagem contendo mais de 300 precursores diferentes que são
718 mediados por peptídeos sintases. Esses PAM possuem uma ampla gama de inibições

719 microbianas e são eficazes contra bactérias Gram-negativas e positivas, bem como a fungos,
720 leveduras e até mesmo a vírus (Hancock e Chapple, 1999; Grant et al., 2018).

721 Os PAM não ribossomal produzidos pelos bacilos melhores estudados são as
722 bacitracinas e gramicidinas, devido aos seus usos como antimicrobianos na área médica.
723 Outros PAM não ribossomais produzidos pelos bacilos são iturinas e fengicinas que são
724 lipopeptídeos com atividade antifúngica (Maget-Dana e Peypoux, 1994; Deleu et al., 2008).

725 Os *Bacillus subtilis* é considerado uma das espécies que mais se destacam dentro do
726 gênero *bacillus*, por possuírem características biológicas únicas, tais como crescimento
727 rápido, formação de esporos em ambientes adversos, resistência a ácidos, alcalinos e calor.
728 Devido ao seu crescimento rápido, os esporos dos *Bacillus subtilis* possuem a capacidade de
729 alojar-se no trato intestinal para crescimento e reprodução após os processos de extrusão e
730 granulação nos processamentos das rações e após exposição a ambiente contendo ácido forte
731 no intestino animal (Gao et al., 2017).

732 Além dessas características, os *B. subtilis*, por ser bactérias aeróbias, podem consumir
733 oxigênios livres enquanto passam pelos processos de reprodução no trato intestinal, por isso,
734 os bacilos podem controlar o crescimento de algumas bactérias patogênicas aeróbicas e
735 aumentar o crescimento de bactérias benéficas anaeróbicas, como os *Lactobacillus*,
736 *Bifidobacterium* e as leveduras (Gao et al., 2017).

737 Os *B. subtilis* possuem capacidade de manter e restaurar o equilíbrio da microbiota
738 intestinal, promover o crescimento animal, melhorar as funções imunológicas e manter a
739 resistência dos animais perante as doenças (Tannock et al., 2000; Gao et al., 2017).

740 Vários são os estudos que demonstram o potencial dos bacilos como fonte probiótica.
741 Bilal et al. (2020), julgando os efeitos de duas cepas de *Bacillus (pumilus e subtilis)* sobre o
742 desempenho de crescimento da microbiota intestinal, imunidade e saúde intestinal,
743 observaram que a suplementação com as duas cepas probiótica conferiu benefícios à saúde
744 intestinal para os frangos de corte, promovendo a integridade e função intestinal juntamente
745 da ativação de células T reguladoras do sistema imunológico.

746 Zhang et al. (2021), ponderando os efeitos do *B. subtilis* no desempenho, morfologia
747 intestinal e composição microbiana cecal em frangos de corte, apontaram melhora no
748 desempenho, composição da microbiota intestinal e manutenção da saúde intestinal.

749 **2.5.6. *Saccharomyces cerevisiae***

750 As *Saccharomyces cerevisiae* é um organismo eucariótico, unicelular, pertencente ao
751 reino *Fungi*, da classe *Hemiascomycetes*, ordem *Endomycetales*, família *Saccharomycetaceae*,

752 subfamília *Saccharomycetoideae* e gênero *Saccharomyces*. A *Saccharomyces* é um tipo de
753 levedura considerada benéfica por seus extratos serem ricos em proteínas, vitaminas (B6,
754 tiamina, biotina, riboflavina, ácido nicotínico e pantotênico), minerais (magnésio e zinco) e
755 nucleotídeos (Figueira, 2013; Elghandour et al., 2019).

756 Este gênero é bastante utilizado na indústria de vinhos e alimentos para a fermentação
757 natural dos produtos, e recentemente tem sido estudada como fonte probiótica para humanos e
758 animais de produção por sua capacidade de impedir a instalação de cepas patogênicas (*E. coli*,
759 *S. Typhi* e *S. Typhimurium*) no trato digestório através da adesão aos patógenos,
760 neutralizando, inclusive, a translocação da *Salmonella* do trato digestivo para o fígado, baço e
761 linfonodos mesentéricos, mantendo, assim, a integridade do epitélio intestinal e dos demais
762 órgãos (Palma et al., 2015).

763 Uma das características que tornaram as *Saccharomyces cerevisiae* como uma
764 alternativa probiótica foi o fato da cepa resistir ao pH 2,0, bem como a sais biliares, digestão
765 *in vitro* e por possuir capacidade de formar agregados celulares de superfície hidrofóbica, ou
766 seja, apresenta alta capacidade de formar colônias e de se aderir ao epitélio intestinal, além de
767 não apresentarem atividade hemolítica e serem sensíveis à nistatina, trazendo uma maior
768 seguridade de seu uso (Romero-Luna et al., 2018; Puppala et al., 2018).

769 Quando adicionadas à dieta das aves, as *Saccharomyces cerevisiae*, potencializam o
770 desempenho produtivo por melhorar a eficiência alimentar, condicionar a uma melhor
771 digestibilidade do alimento, reduzir o número de bactérias patogênicas, melhorar a saúde
772 animal e reduzir os impactos ambientais negativos da produção animal (Elghandour et al.,
773 2019).

774 Matur et al. (2010), avaliando os efeitos do extrato de *Saccharomyces cerevisiae* sobre
775 o peso de alguns órgãos, fígado e atividade das enzimas digestivas pancreáticas em matrizes
776 de frango de corte Ross alimentadas com dietas contaminadas com aflatoxinas (AF),
777 concluíram que a adição de 1 g/kg do extrato reduz os efeitos tóxicos da AF na atividade da
778 lipase pancreática e da quimiotripsina.

779 Bovo et al. (2015), em seus estudos, verificaram que a *Saccharomyces* (0,1 g/kg de
780 ração) possui a capacidade de adsorver micotoxinas como a aflatoxinas em testes *in vitro* e
781 que, quando estas células são adicionadas em dietas para frangos de corte, têm a capacidade
782 de reduzir a gravidade das alterações histológicas no fígado e rins, causadas pela afltoxina B1.

783 Estas cepas também são capazes de ativar o sistema imunológico a ponto de haver
784 melhorias em resposta ao desafio microbiano. Morales-Lopez e Brufau (2013) constataram

785 este efeito em suas pesquisas ao adicionarem a *Saccharomyces Cerevisiae* (0,5g/kg de ração)
786 à dieta para frangos de corte desafiados com *E. coli*, observando que órgãos imunológicos,
787 como a bursa de fabricius aumentaram de tamanho nas aves que consumiam o probiótico pela
788 interação probiótico-sistema imunológico, apesar do desafio.

789 Aristides et al. (2018), avaliando as características de carcaça e qualidade da carne de
790 frangos de corte da linhagem Cobb 500 alimentados com diferentes níveis de inclusão (0, 250,
791 750, 1.500 g / t) do produto da fermentação *Saccharomyces cerevisiae* (PFSC), afirmaram que
792 a inclusão do aditivo aos níveis de 750 e 1,500 g/t, melhorou as características de rendimento
793 de perna e a oxidação lipídica da carne de peito.

794 **2.5.7. Enterococcus faecium**

795 Os enterococos foram citados pela primeira vez em 1899, quando os pesquisadores, ao
796 descreverem bactérias comensais que possuíam capacidade de se tornar patogênica,
797 descobriram este gênero (Fiore et al., 2019; García-Solache e Rice, 2019). A partir de então,
798 pesquisas se difundiram com finalidade de descrever o novo gênero, pois foi observado que
799 suas cepas tinham potencial para causar infecções em animais e humanos.

800 Os enterococos são bactérias gram-positivas ovoides não formadoras de esporos que
801 existem individualmente ou em pares e habitam o intestino de animais vertebrados e
802 invertebrados. O gênero pertence ao filo *Firmicutes* da classe *Bacili*, ordem *Lactobacillales* e
803 família *Enterococcaceae*, (Fiore et al., 2019; García-Solache e Rice, 2019). Essas bactérias
804 são anaeróbias quimio-organotróficas facultativas com metabolismo homofermentativo e
805 pertencentes ao grupo de bactérias ácido lácticas (LAB's), assim como os *Bifidobacterium spp.*
806 e *Lactobacillus spp.* O gênero compreende mais de 50 cepas e pode ser isolado do solo, da
807 superfície da água do mar e em associações com plantas e produtos alimentícios fermentados
808 (Fiore et al., 2019; García-Solache e Rice, 2019).

809 Esse gênero possui uma capacidade ampla de colonizar o trato digestório, assim como
810 multiplicar-se, pois, apresentam características de permanecerem vivas em faixa de
811 temperatura e pH de grande amplitude, conseguindo sobreviver à dessecação e crescer na
812 presença de 6,5% de NaCl e 40% de sais biliares (Lebreton et al., 2014).

813 Algumas das cepas pertencentes ao gênero são ligadas a infecções sistêmicas
814 associadas à saúde (Hanchi et al., 2018; Fiore et al., 2019; García-Solache e Rice, 2019),
815 entretanto, pesquisas (Mannu et al., 2003) demonstraram que cepas enterocócicas, sem
816 atividade hemolítica e não portadora de genes resistentes à citolisina e vancomicina, podem
817 ser consideradas seguras e utilizadas como probiótico (Khan et al., 2010).

818 Os enterococos despertaram o interesse probiótico por apresentarem características de
819 resistência a sucos gástricos e por sua capacidade de produzir uma variedade específica de
820 bacteriocina: a enterocina, que age sobre as bactérias gram-positivas (Hanchi et al., 2018), em
821 particular, sobre o gênero *Listeria* (Khan et al., 2010). Os *E. faecium* e *E. faecalis* são os
822 maiores produtores dessas bacteriocinas, por isso os estudos estão mais voltados para o
823 potencial probiótico dessas cepas (Hanchi et al., 2018).

824 A suplementação de cepas enterocócicas, como *E. faecium*, podem melhorar o
825 desempenho produtivo das aves através da modulação da microbiota residente, da diminuição
826 do pH luminal e da produção de bacteriocinas, tornando o meio inóspito para a proliferação
827 de cepas patogênicas (*E. coli*, *Salmonella spp.*), e favorável as cepas benéficas, como
828 *Lactobacillus spp.*, que se desenvolvem em meio levemente ácido (Khan et al., 2010).

829 A suplementação do probiótico *E. faecium* (6×10^8 UFC / kg) pode levar ao aumento
830 nos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, na classe *Bacteroidia* e *Clostridia*, na ordem
831 *Bacteroidales* e *clostridiales*, e na família *Lachnospiraceae*, além de promover
832 enriquecimento no filo *Proteobacteria* e na classe *Gammaproteobacteria*, é o que constata a
833 pesquisa de (Wang et al., 2021) com aves matrizes.

834 Essa modulação microbiana influencia toda fisiologia e metabolismo da ave, pois
835 estimula potencialmente a atividade das enzimas digestivas, melhorando a absorção e digestão
836 de nutrientes, assim como promove redução de amônia e sulfeto de hidrogênio por haver
837 maior aproveitamento do nitrogênio, aumento de órgãos linfoides, como a bursa de fabricius
838 (Lan et al., 2017), aumento do desempenho produtivo, elevação de níveis séricos do hormônio
839 folículo-estimulante (FSH) (Wang et al., 2021), aumento no peso do baço e maior
840 comprimento de órgãos intestinais como jejuno, íleo e ceco (Castañeda et al, 2021).

841 **2.6. Simbiótico**

842 O termo simbiótico foi formado a partir do prefixo grego “syn”, que significa “junto”,
843 e do sufixo “biótico”, que significa “pertencente à vida” (Swanson et al., 2020). E foi descrito
844 pela primeira vez em 1995 por Gibson e Roberfroid, definido como “uma mistura de
845 probióticos e prebióticos que afeta beneficemente o hospedeiro, melhorando a sobrevivência e
846 implantação de suplementos alimentares microbianos vivos no trato GI, estimulando
847 seletivamente o crescimento e / ou ativação do metabolismo de uma ou de um número
848 limitado de bactérias promotoras da saúde, melhorando assim o bem-estar do hospedeiro”
849 (Gibson e Roberfroid, 1995).

850 Posteriormente, estudos sugeriram novos conceitos sobre o termo “Simbiótico”. Silva
851 e Filho (2000) destaca que, dentro da classe de alimentos funcionais os aditivos simbióticos,
852 vem a ser uma mistura de probióticos e prebióticos em um só produto, trazendo, além de
853 componentes da microbiota intestinal, também substâncias que estimulem o desenvolvimento
854 e a atividade desta mesma microbiota privilegiando, além do bem-estar do hospedeiro,
855 também o seu desenvolvimento.

856 Alloui et al. (2013) conceituaram os simbióticos como sendo suplementos nutricionais
857 que combinam probióticos e prebióticos de forma sinérgica. Segundo os mesmos autores, uma
858 das principais razões para o uso de um simbiótico é a concepção de que um probiótico, sem
859 seu substrato prebiótico, não sobrevive bem no sistema digestivo.

860 Em 2017, o Compêndio Brasileiro de Alimentação Animal definiu o simbiótico como
861 “misturas de probióticos e prebióticos que afetam benéficamente o hospedeiro melhorando a
862 sobrevivência e implantando suplementos vivos no trato gastrointestinal” (Reis e Vieites,
863 2019).

864 Atualmente, o termo “Simbiótico” foi redefinido pela Associação Científica
865 Internacional para Probióticos e Prebióticos (ISAPP) como sendo “uma mistura que
866 compreende micro-organismos vivos e substratos utilizados seletivamente por micro-
867 organismos hospedeiros benéficos que confere um benefício à saúde do hospedeiro”
868 (Swanson et al., 2020). Ainda segundo o órgão ISAPP, existem duas categorias de
869 simbióticos reconhecidas, os complementares e os sinérgicos.

870 Um simbiótico complementar é composto por um probiótico e um prebiótico (mais de
871 um componente pode ser utilizado) que trabalha de forma independente para alcançar um ou
872 mais benefícios à saúde do hospedeiro, não requerendo funções codependentes. Seus
873 componentes devem ser administrados em doses que se mostrem eficazes apenas para os
874 componentes. Já o simbiótico sinérgico é composto por micro-organismos vivos e substratos,
875 sendo projetados para trabalharem em conjunto (não independentemente), ou seja, os
876 substratos sendo utilizados seletivamente pelos micro-organismos vivos administrados,
877 trazendo saúde aos hospedeiros (Swanson et al., 2020).

878 Dentre os tipos de simbióticos existentes, o que mais se utiliza em ensaios
879 laboratoriais ligado à área de ciência animal é o sinérgico devido à ação conjunta de seus
880 constituintes (probióticos e prebióticos) em benefício à saúde do hospedeiro. Um dos
881 possíveis motivos em explorar o efeito sinérgico em um simbiótico seria o fato em superar
882 algumas dificuldades encontradas quando ministrados apenas um componente. Nesse aspecto,

883 a combinação adequada de ambos os componentes em um único produto deve garantir um
884 efeito superior em comparação com a atividade do probiótico ou prebiótico sozinho
885 (Bengmark, 2005; Markowiak e Slizewska, 2018).

886 De modo geral, o mecanismo de ação do simbiótico sobre a saúde animal está ligado
887 ao fato de seus componentes favorecerem o equilíbrio sobre a microbiota intestinal através da
888 redução do pH luminal, tornando o meio propício ao crescimento de cepas bacterianas
889 benéficas que estimularão a produção de bacteriocinas que ajudam a inibir o crescimento de
890 bactérias patogênicas (Alavi et al., 2012) e enzimas pancreáticas para otimizar o
891 aproveitamento dos nutrientes provindos da dieta, favorecendo o desempenho animal (Kuritza
892 et al., 2014; Al-Khalaifah, 2018; Forte et al., 2018).

893 Considerando muitas combinações possíveis de probióticos e prebióticos, a aplicação
894 de simbióticos para modulação da microbiota intestinal em animais parece promissora. Vários
895 são os estudos demonstrando os efeitos positivos dos simbióticos na alimentação animal.

896 Luoma et al. (2017), analisando os efeitos inibitórios de um produto simbiótico (1,0
897 g/kg) à base de *Lactobacillus reuteri*, *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium animalis*,
898 *Pediococcus acidilactici* e frutooligossacarídeo nos parâmetros de produção, no perfil da
899 microflora intestinal e nos parâmetros imunológicos em galinhas poedeiras White Leghorn
900 com e sem desafio de *Salmonella*, observaram que os animais submetidos aos tratamentos
901 contendo o aditivo simbiótico tiveram maior produção de ovos e menor infecções por
902 *Salmonella*, fato justificado pelas maiores concentrações de imunoglobulinas do tipo A (IgA),
903 caracterizando maior proteção para as aves.

904 Abdel-Wareth et al. (2019), analisando os efeitos de um aditivo simbiótico a base de
905 *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus reuteri*, *Pediococcus acidilactici*, *Bifidobacterium*
906 *animalis* (probióticos) e Frutooligossacarídeo (prebiótico), na dieta de frangos de corte em
907 condições climáticas quente, indicaram os efeitos positivos sobre o desempenho produtivo,
908 qualidade da carne, redução dos níveis de amônia das excretas, bem como a redução dos
909 níveis de bactérias patogênicas no animal.

910 Jiang et al. (2019), estudando o efeito de um simbiótico à base de *Pediococcus*
911 *acidilactici*, *Bifidobacterium animalis*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus reuteris*
912 (*probióticos*) e fruto-oligossacarídeos (Prebiótico) nas concentrações de (0,5 e 1,0 g/kg), em
913 frangos de corte Ross 708 submetidos a estresse térmico cíclico (HS), apontaram que, sob
914 condições de HS, ambos os grupos alimentados com simbiótico tinham níveis mais baixos de
915 expressões de proteína de choque térmico (HSP70), e que o nível 1,0 g/kg ofereceu maior

916 altura de vilosidades no duodeno e maior relação vilosidade e profundidade de cripta,
917 demonstrando, assim, que o aditivo simbiótico utilizado pode ser uma estratégia para
918 melhorar a saúde e bem-estar de aves quando expostas a altas temperaturas.

919 Kridtayopas et al. (2019) investigaram o efeito de um prebiótico (0,1%) a base de
920 mananoligossacarídeo (MOS) e um aditivo simbiótico (0,1%) a base de *Bacillus*
921 *subtilis* e *Bacillus licheniformis* (probiótico) e MOS (prebiótico) no desempenho de
922 crescimento e população bacteriana em condições de alta densidade de estocagem (HSD) em
923 frangos de corte Arbor Acres, onde concluíram que o uso do aditivo simbiótico ofereceu
924 maiores benefícios aos animais quando comparados apenas a um de seus constituintes –
925 prebióticos, isso devido ao mecanismo de ação conjunto dos componentes do simbiótico.

926 **3. MATERIAL E MÉTODOS**

927 **3.1. Local Experimental e Comitê de Ética**

928 O experimento foi conduzido no Laboratório de Pesquisa com Aves (LPAVE) do
929 Departamento de Zootecnia da Universidade Federal Rural de Pernambuco. Aprovado pelo
930 Comitê de Ética no Uso de Animais (processo de nº 060/2019).

931 **3.2. Animais e Delineamento Experimental**

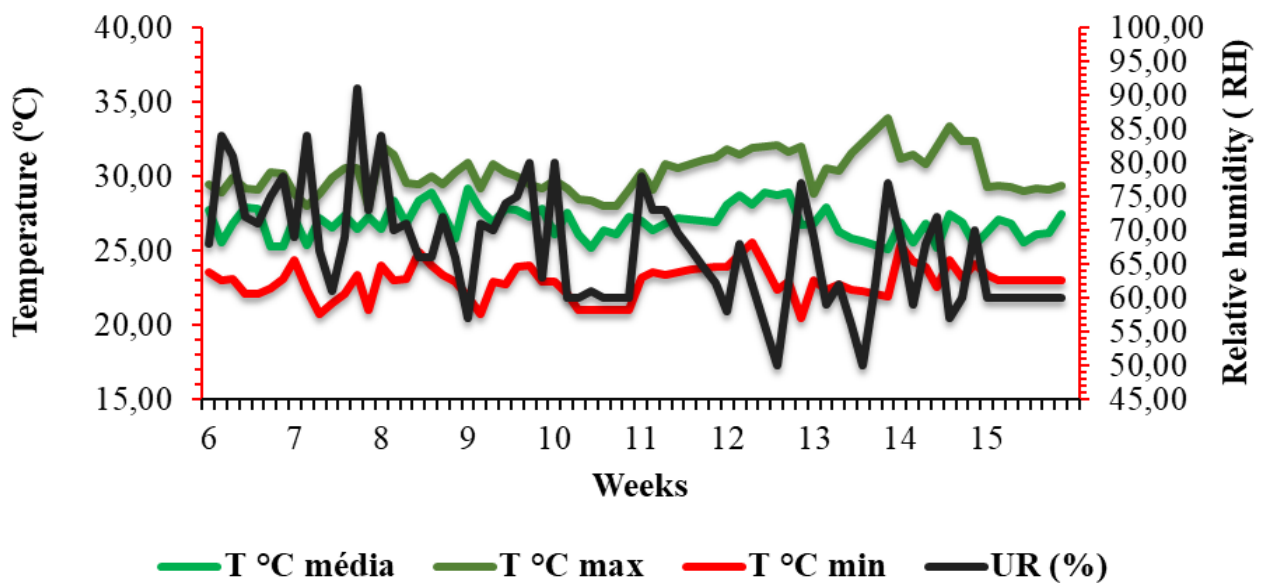
932 Foram utilizadas 684 aves da linhagem Dekalb White, com 5 semanas de idade,
933 distribuídas em delineamento inteiramente casualizado com 5 tratamentos, 8 repetições e 18
934 aves por unidade experimental, exceto para o tratamento milho e farelo de soja (RR), que teve
935 somente 6 repetições com 18 aves. O estudo teve duração de 70 dias, compreendendo a fase
936 de recria das 6 às 15 semanas de idade, avaliada em duas fases de acordo com o manual da
937 linhagem, recria I (6 a 10 semanas) e II (11 a 15 semanas).

938 As aves foram debicadas no final da primeira semana de vida (7 dias de idade) e na 10^a
939 semana (70 dias de idade). Antes e durante o período experimental, as aves foram vacinadas
940 contra doença de Marek HVT, Gumboro, Bouda Aviária, Bronquite Infeciosa das galinhas
941 H120, doença de Newcastle HB1 (1^a semana de vida), Pneumovírus (3^a semana), Bronquite
942 Infeciosa H120, Newcastle HB1 (4^a semana), Coriza, Salmonella, Micoplasma F (5^a semana),
943 Bouda, Encefalomielite, Bronquite Infeciosa H120, Newcastle HB1 (8^a semana),
944 Pneumovírus (9^a semana), Newcastle HB1, Bronquite Infeciosa H120, Síndrome da Queda
945 de Postura (EDS), Coriza (15^a semana), por meio das vias subcutânea, água de bebida, ocular
946 e membrana da asa.

947 **3.3. Alojamento**

948 As aves foram alojadas em galpão de alvenaria equipado com 52 gaiolas metálicas
 949 (100 x 80 x 50cm) com 02 bebedouros tipo copo e um comedouro tipo calha. O galpão dispôs
 950 de sistemas de cortinas, ventiladores e iluminação com timer. O dimensionamento de
 951 aves/gaiola utilizado foi de 444,44cm²/ave, estando acima do preconizado pelo manual
 952 (375cm²/ave). O programa de luz adotado seguiu o recomendado pela linhagem (Manual de
 953 Manejo das Poedeiras Dekalb White, 2009), onde foi fornecido 12 horas (luz natural) durante
 954 todo o período experimental.

955 Os dados de temperatura e umidade relativa do ar foram monitorados por termo-
 956 higrômetro e datalogger durante todo período experimental, obtendo as seguintes médias
 957 27,72 ± 1,77; 30,15 ± 1,59; 22,99 ± 1,20; 67,14 ± 8,48 para temperatura ambiente (T °C
 958 Média), máxima (T °C Máx.), mínima (T °C Mín.) e umidade relativa do ar (UR %),
 959 respectivamente (Figura 2).



960 **Figure 2.** Variações médias de temperatura (T, °C) e umidade relativa do ar (UR, %) durante
 961 o período experimental

962 **3.4. Dietas Experimentais**

963 As rações foram formuladas a base de milho e farelo de soja e acrescidas de farinha de
 964 carne e ossos (Tabela 2), formuladas de acordo com as exigências nutricionais das aves,
 965 conforme o Manual da Linhagem DEKALB (Manual de Manejo das Poedeiras Dekalb White,
 966 2009) e a Tabela Brasileira de Aves e Suínos (Rostagno et al., 2017).

967 Os tratamentos foram compostos por duas dietas base, sendo a primeira constituída
 968 por milho e farelo de soja sem aditivos, denominada dieta referência um – (RR), fornecida

Tabela 2. Composição das dietas experimentais

Ingredientes %	Fase			
	Recria I		Recria II	
	RR	FCO	RR	FCO
Milho 7,86%	63,8325	63,8272	65,0652	65,0653
Farelo de soja 46%	29,4931	27,0449	23,8549	21,9256
Farinha de carne e ossos 35%	0,0000	2,5132	0,0000	2,0114
Óleo de soja	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Calcário	1,1210	0,8057	1,4093	1,1569
Fosfato Bicálcico	0,8144	0,0000	0,6521	0,0000
Sal	0,1819	0,1464	0,1593	0,1308
Bicarbonato	0,1500	0,1500	0,1500	0,1500
Px Vitamínico ¹	0,1500	0,1500	0,1500	0,1500
Px. Minineral ²	0,0500	0,0500	0,0500	0,0500
DL-metionina 99	0,2373	0,2508	0,0878	0,0895
L-Lisina HCl 78,8	0,1700	0,1948	0,0038	0,0227
L-treonina 98,5	0,0000	0,0138	0,0000	0,0000
Fitase ³	0,0060	0,0060	0,0060	0,0060
Inerte	3,7930	4,8471	8,4116	9,2417
Total	100,0000	100,0000	100,0000	100,0000
Composição nutricional calculada (%)				
EM (kcal/kg)	2900,0001	2900,0001	2800,0002	2800,0001
Proteína bruta	18,7100	18,7100	16,0000	16,0000
Fibra bruta	2,5377	-	-	-
Cálcio	0,9500	0,9500	1,0000	1,0000
Fosforo disponível	0,4400	0,4400	0,4000	0,4000
Sódio	0,1700	0,1700	0,1600	0,1600
Cloro	0,1806	0,1738	0,1654	0,1600
Potássio	0,7440	0,7130	0,6448	0,6205
Aminoácidos Digestíveis (%)				
Metionina + cistina	0,8010	0,8010	0,5944	0,5858
Metionina	0,4985	0,5094	0,3223	0,3223
Lisina	1,0020	1,0020	0,7325	0,7325
Treonina	0,6810	0,6810	0,5977	0,5887
Triptofano	0,2314	0,2212	0,2000	0,1920
Leucina	1,5040	1,4741	1,3388	1,3158
Arginina	1,1513	1,1433	0,9801	0,9747
Fenilalanina	0,8330	0,8097	0,7181	0,7001
Fenilalanina + tirosina	1,4831	1,4322	1,2802	1,2406
Valina	0,8030	0,7882	0,6969	0,6856

969 ¹Premix Vitamínico (fornece por quilograma do produto): vit. A, 7.700,000 KUI; vit. D3,
970 3.300,000 KUI; vit. E, 6.600,000 UI; vit. K3 (Menadiona) 550,000 mg; vit. B2 (Riboflavina)
971 4.400,000 mg; Niacina (Ac. Nicotínico) 22.000,000 mg; Ac. Pantotênico, 5.500,000 mg; Ac.
972 Fólico, 110,000 mg; Cantaxantina, 1.000,000 mg; Biotina, 55,000 mg.

973 ² Premix Mineral (fornece por quilograma do produto): Cobre, 4.400,000 mg; Ferro,
974 33.000,000 mg; Manganês, 66.000,000 mg; Iodo, 900,000 mg; Zinco, 66.000,000 mg; Selênio,
975 300,000 mg; Biotina, 55,000 mg.

976 ³ Fitase: 10,000 FTU/g.

977 desde a cria; a segunda, semelhante à primeira, com inclusão de farinha de carne e ossos,
 978 denominada dieta referência dois – (FCO), fornecida desde a cria; e mais três dietas testes a
 979 base da FCO, porém acrescidas com aditivos, de onde se originou uma dieta com adição de
 980 0,05% do aditivo Bacitracina de Zinco – (BacZn), fornecida desde a cria; outra com adição de
 981 0,1% do aditivo Simbiótico – (Simb-C), fornecida desde a cria; e mais outra com adição de
 982 0,1% do aditivo Simbiótico – (Simb-R), fornecida somente na recria. As dietas experimentais
 983 estão apresentadas na Tabela 2.

984 3.5. Aditivo simbiótico

985 O suplemento simbiótico utilizado tinha a seguinte composição: prebióticos (Mananos
 986 - 52,0000g/kg e Glucanos - 28,0000g/kg) e probióticos (*Saccharomyces cerevisiae* -
 987 2,0000x10E11Ufc/kg, *Bifidobacterium bifidum* - 2,0000x10E11Ufc/kg, *Bacillus subtilis* -
 988 2,8800x10E11Ufc/kg, *Enterococcus faecium* - 2,0800x10E11Ufc/kg, *Lactobacillus*
 989 *acidophilus* - 1,0400x10E11Ufc/kg).

990 3.6. Avaliação de Desempenho Zootécnico

991 O desempenho das aves foi avaliado por meio do peso corporal (PC), ganho de peso
 992 (GP), consumo de ração (CR), conversão alimentar (CA), sendo todas as avaliações realizadas
 993 semanalmente. No consumo de ração (g/ave/dia), as sobras eram quantificadas semanalmente.
 994 Para efeito de correção da conversão alimentar, as aves mortas foram pesadas, assim como a
 995 parcela experimental e as sobras de ração, conforme metodologia descrita por Sakomura e
 996 Rostagno (2007). A uniformidade (Unf) e viabilidade (VIAB) foram calculadas.

997 Os dados de uniformidade estão sumarizados na Tabela 3. Os valores de uniformidade
 998 encontrado nesse estudo estão dentro da faixa satisfatória preconizada pelo manual da
 999 linhagem (Manual de Manejo das Poedeiras Dekalb White, 2009) sendo bom (80 – 90%) e
 1000 ótimo (acima de 90%).

1001 **Tabela 3.** Avaliação da uniformidade de aves poedeiras comerciais Dekalb White na fase de
 1002 recria (6 – 15 semanas)

Tratamentos	Uniformidade (%)	
	6 - 10 semanas	11 - 15 semanas
RR	97,69	88,85
FCO	96,88	91,87
Bac Zn	98,61	92,33
Simb-C	96,49	93,56
Simb-R	95,49	92,22

1003 A viabilidade do lote foi medida pelo total de aves alojadas, menos as aves que
1004 morreram, expressada em porcentagem, onde os valores obtidos na pesquisa foram de 100%,
1005 caracterizando uma ótima eficiência do manejo adotado.

1006 **3.7. Coleta Sanguínea**

1007 Na 15ª semana de idade, antes da eutanásia, foram coletadas amostras de sangue da
1008 veia jugular de uma ave por parcela, sendo coletado 4 ml de sangue por ave para realizar as
1009 análises hematológicas, destacando as variáveis sanguíneas: hemácia, hemoglobina,
1010 hematócrito, plaquetas, proteínas plasmáticas totais, leucócitos, heterofilos, linfócitos,
1011 monócitos e eosinófilos.

1012 As amostras sanguíneas foram acondicionadas em recipiente refrigerado e, em
1013 seguida, foram enviadas ao laboratório especializado – LaborVet. A contagem das hemácias,
1014 leucócitos e plaquetas foram realizadas em câmara de Neubauer, após diluição com o reagente
1015 Natt-Herrick. O hematócrito foi obtido através do método do microcapilar e a mensuração da
1016 proteína plasmática total por refratometria.

1017 Para as análises de bioquímica sérica (fosfatase alcalina, albumina, ureia, creatinina,
1018 proteínas totais, globulina, glutamil transferase, aspartato aminotransferase, amino
1019 transferase), foram coletadas amostras de duas aves por parcela, sendo coletado 4 ml de
1020 sangue por ave na 15ª semana de idade. As amostras de bioquímica sérica foram enviadas ao
1021 Laboratório de Biologia Molecular Aplicada à Produção Animal (BIOPA), pertencente à
1022 UFRPE, onde foram analisadas através de kits comerciais DOLES com auxílio do
1023 equipamento espectrofotômetro modelo D-250.

1024 **3.8. Abate e Peso de Órgãos**

1025 Ao final do experimento (15ª semana de idade), uma ave por unidade experimental foi
1026 selecionada dentro do peso médio da parcela e eutanasiada por deslocamento cervical para
1027 coleta dos órgãos do sistema linfático (bursa de fabricius, timo, baço), e digestivo (fígado,
1028 pâncreas, intestino delgado e grosso). Todos os órgãos foram pesados em balança analítica e
1029 posteriormente o intestino delgado e ceco foram mensurados o comprimento.

1030 **3.9. Estatística**

1031 Os dados de consumo de ração (6-10 e 6-15 semanas), conversão alimentar (6-15
1032 semanas), proteínas plasmáticas totais e heterofilos sofreram transformação por box cox para
1033 atender a homoscedasticidade dos erros, todos os dados obtidos foram analisados pelo PROC
1034 GLM do programa Statistical Analysis System versão 9.4, sendo as médias comparadas pelo

1035 método de Contrastes Ortogonais ($P \leq 0,05$). Segue os contrastes de interesse: **C1:** RR vs FCO;
1036 **C2:** FCO vs BacZn; **C3:** BacZn vs Simb-C e **C4:** BacZn vs Simb-R.

1037 O modelo estatístico utilizado foi o seguinte:

$$1038 \quad Y_{ij} = \mu + T_i + \epsilon_{ij}$$

1039 Onde: Y_{ij} = observação (desempenho zootécnico das aves e variáveis sanguíneas), μ =
1040 constante média da população comum a todas as observações, T_i = efeito da dieta e ϵ_{ij} =
1041 termo de erro aleatório.

1042 **4. RESULTADOS**

1043 **4.1. Desempenho**

1044 Os resultados de desempenho produtivo das aves da 6^a à 10^a semana de idade estão
1045 sumarizados na Tabela 4. Observou-se que as aves apresentaram maior peso corporal (PC),
1046 ganho de peso (GP) e consumo de ração (CR) e maior conversão alimentar (CA) quando
1047 receberam a dieta controle positivo (RR) em comparação apenas com as aves que consumiram
1048 a dieta com farinha de carne e ossos (FCO).

1049 A bacitracina de zinco, quando contrastada com as dietas FCO e Simb-C, não
1050 influenciaram significativamente as variáveis de desempenho. Entretanto, essa mesma dieta,
1051 ao ser comparada à dieta Simb-R, apresentou efeito sobre as variáveis de PC e GP, onde os
1052 animais que consumiram o antibiótico obtiveram um melhor resultado para essas variáveis.

1053 Os resultados de desempenho produtivo da 11^a à 15^a semana de idade das aves
1054 podem ser visualizados na Tabela 4. No contexto analisado, nota-se resultados semelhantes
1055 aos encontrados para o período anterior (6^a a 10^a semana) quando confrontadas as médias das
1056 dietas RR vs FCO. Para os demais contrastes, não houve efeito significativo.

1057 Ao analisar os dados acumulados compreendidos em uma única fase correspondendo o
1058 período total (6^a a 15^a semana de idade das aves) (Tabela 4), o grupo de aves alimentadas com
1059 a dieta FCO, quando comparado aos animais alimentados com a dieta RR, se mostrou mais
1060 eficiente por apresentar menores valores para as variáveis CR e CA. Nesta mesma fase, o
1061 grupo de aves alimentadas com a dieta BacZn se mostrou com melhor GP quando comparado
1062 a dieta FCO.

1063 **4.2. Peso de órgãos**

1064 As variáveis de peso e comprimento de órgãos estão sumarizadas na Tabela 5. Quando
1065 contrastadas as dietas RR vs FCO, foi verificado que não houve efeito dos tratamentos para as
1066 variáveis em questão.

1067 **Tabela 4.** Dados de desempenho acumulado de aves poedeiras comerciais Dekalb White na
1068 fase de recria I (6 – 10; 11 – 15; 6 – 15 semanas)

TRATAMENTOS	PC (g/ave)	GP (g/ave)	CR (g/ave/dia)	CA
6 – 10 Semanas				
RR	865,665	491,331	48,028	3,413
FCO	847,222	471,492	43,582	3,228
Bac Zn	857,500	477,097	44,069	3,229
Simb-C	858,317	481,359	43,513	3,183
Simb-R	840,926	459,310	43,570	3,320
Efeito dos Contrastes (<i>p-value</i>)				
C1	0,009*	0,014*	<0,001*	0,008*
C2	0,108	0,432	0,220	0,976
C3	0,888	0,536	0,117	0,361
C4	0,012*	0,017*	0,152	0,079
Média Geral	854,395	475,868	44,581	3,263
SEM	2,345	2,743	0,276	0,021
11 – 15 Semanas				
RR	1167,560	313,422	58,679	6,568
FCO	1161,729	317,729	55,115	6,098
Bac Zn	1174,845	317,345	55,479	6,070
Simb-C	1171,489	313,172	55,118	6,169
Simb-R	1169,194	328,777	55,239	5,985
Efeito dos Contrastes (<i>p-value</i>)				
C1	0,137	0,681	<0,001*	0,026*
C2	0,078	0,967	0,357	0,871
C3	0,617	0,649	0,362	0,563
C4	0,401	0,218	0,570	0,644
Média Geral	1166,779	318,468	55,737	6,146
SEM	1,797	2,975	0,246	0,061
6 – 15 Semanas				
RR	1175,157	789,648	53,521	4,752
FCO	1162,729	784,618	49,458	4,417
Bac Zn	1174,845	794,672	49,793	4,398
Simb-C	1171,489	791,947	49,425	4,367
Simb-R	1169,194	792,009	49,546	4,390
Efeito dos Contrastes (<i>p-value</i>)				
C1	0,137	0,368	<0,001*	<0,001*
C2	0,078	0,030*	0,216	0,659
C3	0,617	0,551	0,161	0,410
C4	0,401	0,574	0,352	0,785
Média Geral	1170,186	790,320	50,134	4,419
SEM	2,220	1,535	0,258	0,022

1069 *Houve diferença estatística ($P < 0,05$) para o teste Contraste Ortogonal. Bac Zn: Bacitracina de zinco;
1070 CA: Conversão Alimentar; CR: Consumo de Ração; %. C1: RR vs FCO; C2: FCO vs Bac Zn; C3: Bac
1071 Zn vs Simb-C; C4: Bac Zn vs Simb-R; SEM: Erro Padrão da Média; Simb-C: Simbiótico; FCO:
1072 Farinha de Carne e Ossos; g: Gramas; GP: Ganho de Peso na respectiva idade; PC: Peso Corporal;
1073 RR: Ração Referência; TRAT; Tratamento

1074 Ao contrastar as médias das seguintes dietas FCO vs BacZn, observou-se efeito para o
1075 peso de timo, fígado e comprimento de ceco, onde as aves submetidas à dieta contendo FCO
1076 obtiveram maiores valores para tais variáveis.

1077 Os animais alimentados com a dieta contendo o antibiótico BacZn apresentaram
1078 menor comprimento de ceco quando confrontados com as dietas Simb-C e Simb-R. O
1079 tratamento Simb-R apresentou maior peso para bursa de fabricius quando comparado a
1080 BacZn.

1081 **Tabela 5.** Peso (g) relativo e comprimento (cm) dos órgãos de aves poedeiras comerciais na
1082 fase de recria (6 às 15 semanas) alimentadas com e sem suplementação de simbiótico.

TRATAMENTOS	TIM (%)	BÇO (%)	BSA (%)	PNC (%)	FGD (%)	CID (cm)	CCECO (cm)
RR	0,447	0,185	0,305	0,204	1,949	125,00	15,00
FCO	0,549	0,185	0,351	0,222	2,129	118,71	14,57
Bac Zn	0,423	0,183	0,335	0,223	1,974	117,75	13,00
Simb-C	0,452	0,186	0,343	0,224	2,042	122,63	14,58
Simb-R	0,480	0,192	0,389	0,206	1,971	118,50	14,13
Efeito dos Contrastes (<i>p-value</i>)							
C1	0,105	0,921	0,069	0,109	0,123	0,150	0,437
C2	0,023*	0,612	0,161	0,707	0,033*	0,800	0,003*
C3	0,581	0,667	0,654	0,799	0,383	0,190	0,003*
C4	0,249	0,210	0,012*	0,131	0,742	0,838	0,023*
Média	5,500	2,160	4,060	2,510	23,450	120,190	14,220
SEM	0,210	0,040	0,100	0,030	0,350	1,230	0,180

1083 *Houve diferença estatística ($P < 0,05$) para o teste Contraste Ortogonal. Bac Zn: Bacitracina de zinco;
1084 BÇO: Baço; BSA: Bursa; CCECO: Comprimento de Ceco; CID: Comprimento de Intestino Delgado;
1085 cm: Centímetro; %. C1: RR vs FCO; C2: FCO vs Bac Zn; C3: Bac Zn vs Simb-C; C4: Bac Zn vs
1086 Simb-R; FCO: Farinha de Carne e Ossos; FGD: Fígado; g: Gramas; IT: Intestino; PNC: Pâncreas; RR:
1087 Ração Referência; SEM: Erro Padrão da Média; Simb-C: Simbiótico; TIM: Timo; TRAT:
1088 Tratamentos.

1089

1090 4.3. Resultados das Variáveis Sanguíneas

1091 Para as variáveis hematológicas (Tabela 6), não houve diferença estatística entre as
1092 médias dos tratamentos avaliados. A adição de aditivos não influenciou nas médias dos
1093 grupos para as variáveis.

1094 As variáveis sanguíneas de bioquímica sérica estão sumarizadas na Tabela 7. O grupo
1095 de aves submetidos à dieta RR demonstraram maiores valores para as enzimas séricas FA,
1096 UREIA, GGT e TGP quando comparadas aos da dieta FCO.

1097 Os animais submetidos à dieta com inclusão de farinha de carne e ossos obtiveram
1098 maiores médias para as variáveis de FA e GGT quando comparados à BacZn. Contrastando as
1099 dietas BacZn vs Simb-C, observou efeito para as variáveis FA, PTNT, GLOB, TGP, onde o

1100 tratamento fazendo uso do antibiótico apresentou as maiores médias para FA e TGP. Ao
1101 analisar os tratamentos BacZn vs Simb-R, constatou-se efeito para as variáveis de FA, CREA,
1102 PTNT, GGT, TGP, TGO, nas quais o tratamento fazendo uso do simbiótico apresentou as
1103 maiores medias para PTNT, GGT.

1104 **5. DISCUSSÃO**

1105 A substituição do antibiótico bacitracina de zinco pelo aditivo simbiótico em rações a
1106 base de farinha de carne e ossos (FCOs) parece ser eficaz, considerando os resultados
1107 encontrados nesta pesquisa. Dietas de aves poedeiras nas fases de cria e recria normalmente
1108 não utilizam farinhas de origem animal (FOA) em virtude de possíveis contaminações, apesar
1109 de muitas vezes serem tratadas com aditivos como ácidos orgânicos (Wales et al., 2010;
1110 Casagrande, 2012) garantindo, assim, uma qualidade durante o armazenamento (Wales et al.,
1111 2010; Cardoso, 2011).

1112 Por outro lado, as FCOs são largamente utilizadas como ingredientes em rações de
1113 frangos de corte no Brasil e em outras partes do mundo, e parece fornecer nutrientes em
1114 proporções adequadas, como os aminoácidos e outros elementos minerais que podem
1115 proporcionar um melhor desempenho para aves em crescimento (Bozkurt et al., 2004), o que
1116 foi comprovado nesta pesquisa, conforme os resultados de conversão alimentar.

1117 A absorção dos nutrientes das dietas pode ser otimizada com a utilização de aditivos
1118 equilibradores de microbiota por atuarem na manutenção da saúde intestinal e influenciarem o
1119 desempenho das aves através da modulação da microbiota residente, do sistema imune, da
1120 digestão de nutrientes e da regulação da função intestinal (Khan et al., 2020).

1121 Apesar de não diferir do tratamento FCO durante os períodos de 6 a 10, e 11 a 15
1122 semanas, no período total da fase recria (6 a 15 semanas), fica claro que a BacZn
1123 proporcionou algum efeito no GP (contraste C2, $P < 0,030$). Esse efeito encontrado foi em
1124 resposta à melhoria da microbiota, na qual, mesmo apresentando um tamanho de ceco menos
1125 desenvolvido quando comparado à FCO, os animais aproveitaram melhor os nutrientes da
1126 dieta sem influenciar o CR e a CA.

1127 As aves, quando alimentadas com simbiótico desde a fase de cria, apresentaram
1128 desempenho semelhantes às da dieta com o antibiótico. Isso porque os simbióticos são
1129 compostos que atuam sobre a saúde animal por meio da ação de seus componentes (probiótico
1130 e prebiótico), favorecendo o equilíbrio sobre a microbiota intestinal através da redução do pH
1131 luminal, tornando o meio propício ao crescimento de cepas bacterianas benéficas que

1132
1133**Tabela 6.** Variáveis hematológicas de aves poedeiras comerciais na fase de recria (6 às 15 semanas) alimentadas com e sem suplemento simbiótico.

TRATAMENTOS	HEM (mm ⁶)	HEMO (g/gl)	HEMA (%)	PLAQ (mm ³)	PPT (g/dl)	LET (mm ³)	HETE (und)	LINF (und)	EOS (und)	MON (und)
RR	1653,750	11,040	33,830	9400,000	5,070	96,710	5071,330	3952,330	169,000	392,500
FCO	1493,330	10,630	31,290	7750,000	5,050	77,130	3642,130	3599,000	205,880	266,000
Bac Zn	1457,430	11,250	33,750	6375,000	5,250	86,840	4252,380	3780,750	147,380	388,860
Simb-C	1460,000	11,130	33,880	8000,000	5,190	88,340	4854,000	3508,630	145,290	253,000
Simb-R	1480,000	11,190	33,250	7875,000	5,280	102,160	5243,000	3741,000	157,000	375,670
<i>Efeito dos Contrastes (p-value)</i>										
C1	0,207	0,287	0,079	0,391	0,837	0,261	0,138	0,562	0,671	0,156
C2	0,739	0,074	0,069	0,415	0,301	0,544	0,573	0,747	0,443	0,150
C3	0,981	0,720	0,922	0,353	0,823	0,925	0,724	0,629	0,979	0,113
C4	0,827	0,848	0,695	0,374	0,984	0,342	0,352	0,946	0,899	0,884
Média	1496,570	11,060	33,220	7750,000	5,170	89,900	4588,420	3702,920	165,110	328,090
SEM	34,530	0,110	0,420	543,910	0,060	5,070	299,010	174,820	23,950	27,750

1134
1135
1136
1137
1138
1139

* Houve diferença estatística ($P < 0,05$) para o teste Contraste Ortogonal. Bac Zn: Bacitracina de zinco; %. C1: RR vs FCO; C2: FCO vs Bac Zn; C3: Bac Zn vs Simb-C; C4: Bac Zn vs Simb-R; dl: decilitro; EOS: Eosinófilos; FCO: Farinha de Carne e Ossos; g: Grama; gl: Grau Lussac; HETE: Heterofilos; HEM: Hemácias; HEMA: Hematócrito; HEMO: Hemoglobina; LET: Leucócitos; LINF: Linfócitos; mm: milímetro; MON: Monócitos; PLAQ: Plaquetas; PPT: Proteínas Plasmáticas Totais; RR: Ração Referência; SEM: Erro Padrão da Média; Simb-C: Simbiótico; TRAT: Tratamentos; und: Unidade; %: Porcentagem.

1140

1141

1142

Tabela 7. Dados de Bioquímica Sérica de aves poedeiras comerciais na fase de recria (6 às 15 semanas) alimentadas com e sem suplemento simbiótico.

TRATAMENTOS	FA (U/L)	CREA (mg/dl)	UREIA (mg/dl)	ALB (g/L)	PTNT (g/L)	GLOB (g/L)	GGT (U/L)	TGP (U/L)	TGO (U/L)
RR	9189,600	0,330	2,040	10,100	76,930	66,870	52,020	15,790	178,730
FCO	5141,630	0,320	1,810	9,070	79,180	70,440	30,540	8,220	174,240
Bac Zn	2856,940	0,310	1,910	8,800	76,250	67,750	20,800	7,390	176,890
Simb-C	1777,630	0,290	2,030	9,230	82,830	73,510	22,930	3,580	170,330
Simb-R	1809,060	0,270	1,820	9,820	81,220	70,330	26,560	2,700	165,610
Efeito dos Contrastes (<i>P-Value</i>)									
C1	<0,001*	0,661	0,034*	0,197	0,393	0,151	<0,001*	<0,001*	0,398
C2	<0,001*	0,334	0,325	0,720	0,219	0,230	<0,001*	0,395	0,527
C3	<0,001*	0,118	0,213	0,559	0,008*	0,013*	0,123	<0,001*	0,121
C4	<0,001*	0,003*	0,412	0,169	0,042*	0,248	<0,001*	<0,001*	0,007*
Médias	3352,350	0,300	1,920	9,380	79,370	69,920	26,940	6,840	172,150
SEM	268,010	0,010	0,030	0,240	0,820	0,760	1,200	0,590	1,450

1143

1144

1145

1146

* Houve diferença estatística ($P < 0,05$) para o teste Contraste Ortogonal. U: unidade; g: gramas; mg: miligrama; L: litro; dl: decilitro; SEM: Erro Padrão da Média; RR: Ração Referência; FCO: Farinha de Carne e Ossos; Bac Zn: Bacitracina de Zinco; Simb-C: Simbiótico na cria; Simb-R: Simbiótico na recria; ALB: Albumina; CREA: Creatinina; FA: Fosfatase Alcalina; GGT: Glutamil transferase; GLOB: Globulina; PTNT: Proteínas Totais; TGO: Amino Transferase; TGP: Aspartato Transferase.

1147 estimularão a produção de bacteriocinas que ajudam a inibir o crescimento de bactérias
1148 patogênicas (Alavi et al., 2012) e enzimas pancreáticas para otimizar o aproveitamento dos
1149 nutrientes provindos da dieta, contribuindo para o desempenho animal (Kuritza et al., 2014;
1150 Al-Khalaifah, 2018; Forte et al., 2018).

1151 Entretanto, o simbiótico necessita de um tempo para colonizar, crescer e se instabilizar
1152 no meio intestinal para poder exercer seus efeitos sobre a microbiota, isso foi visto pelos
1153 resultados obtidos nesta pesquisa, quando comparou o efeito do simbiótico fornecido apenas
1154 na recria com a bacitracina de zinco no período das 6 às 10 semanas, o mesmo obteve
1155 resultados inferiores para PC e GP. Contudo, ao analisar o mesmo contraste nas fases
1156 posteriores (11 as 15 e 6 as 15 semanas), o simbiótico se igualou à bacitracina de zinco,
1157 confirmando esta hipótese.

1158 A bacitracina de zinco, por atuar na inibição da biossíntese do peptidoglicano,
1159 principal componente da parede celular bacteriana (Siewert e Strominger, 1967; Harwood et
1160 al., 2018), limita o crescimento de bactérias patogênicas produtoras de toxinas que poderiam
1161 causar lesões no epitélio intestinal, desse modo, a neutralização de toxinas pelo fígado
1162 diminui, levando a menor atividade do órgão e conseqüentemente ao seu menor peso.

1163 A modulação positiva na microbiota pelo uso de aditivos altera o requerimento de
1164 células de defesa no organismo, visto que as células dendríticas atuam no reconhecimento de
1165 patógenos, apresentando o antígeno ao sistema imunológico, estimulando, assim, a produção
1166 e maturação de células de defesa, como os linfócitos T (Rosolem, 2017; Haseeb et al., 2020).

1167 Entretanto, as alterações benéficas na microbiota levaram à restrição na maturação de
1168 linfócitos T pelo timo, o que pode ter influenciado no menor peso desse órgão (Contraste 2,
1169 $P < 0,023$) devido à sua baixa atividade. Apesar do menor estímulo para a produção de
1170 linfócitos T, as quantidades de linfócitos circulantes não foram alteradas pelos tratamentos,
1171 isso pode ter ocorrido por não haver uma classificação dos tipos de linfócitos, não podendo
1172 afirmar que estão em maior quantidade.

1173 O maior peso de bursa encontrado para o tratamento Simb-R, quando comparado à
1174 BacZn, pode ter sido em resposta ao efeito imunológico produzido pelos prebióticos ao se
1175 ligarem aos receptores de macrófagos na superfície dos enterócitos, gerando efeito imune para
1176 alguns micro-organismos maléficos presentes no lúmen intestinal (Lemos et al., 2016).
1177 Contudo, Beirão (2011), avaliando o perfil imune de aves empregando citometria de fluxo,
1178 observou que a razão do peso da bursa, do peso corporal e da quantidade de anticorpos
1179 circulantes, não é eficaz para prever ou fazer uma estimativa de proteção do animal.

1180 A presença de bactérias do gênero *Lactobacillus* ssp. e *Bifidobacterium* ssp., presentes
1181 no simbiótico, podem ter influenciado o comprimento de ceco dos animais devido estarem
1182 relacionadas ao crescimento de cepas bacterianas ligadas à produção de butirato, tendo um
1183 papel fundamental na manutenção do trato gastrointestinal saudável. A produção de butirato
1184 está inteiramente ligada ao peso de ceco, quanto maior a presença deste AGCC, maior será o
1185 tamanho do órgão (Meimandipour et al., 2010).

1186 Duncan et al. (2004), estudando bactérias ácido lácteas em humanos, e Meimandipour
1187 et al., (2010), avaliando o perfil de ácidos graxos de cadeia curta sobre a suplementação de
1188 duas cepas de lactobacilos em frangos de corte, também observaram o efeito dos
1189 *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* no estímulo do crescimento de bactérias produtoras de
1190 butirato e no aumento do tamanho de ceco.

1191 Mesmo não sendo observados resultados significativos sobre as variáveis
1192 hematológicas, percebemos que, quando utilizado os aditivos equilibradores de microbiota,
1193 houve uma tendência para o aumento de hemoglobinas ($P < 0,074$) e hematócritos ($P < 0,069$)
1194 no contraste 2, indicando maior fluxo de oxigênio no sangue (Silva, 2017) e maior retirada de
1195 CO_2 para manter o equilíbrio ácido-base sanguíneo.

1196 O perfil bioquímico é utilizado em diversas espécies domésticas para monitorar a
1197 saúde e para a identificação de possíveis doenças subclínicas. Quando interpretado
1198 adequadamente, o perfil bioquímico do plasma ou soro sanguíneo fornece importante
1199 informação a respeito do estado clínico, metabolismo energético, proteico e mineral, além de
1200 avaliar funções hepática, renal, pancreática, hormonal, óssea e muscular (Mendonça, 2007;
1201 Prado, 2018).

1202 A melhor eficiência das aves alimentadas com FCO em comparação à RR também foi
1203 visualizada sob os parâmetros bioquímicos, nos quais as aves do tratamento em questão
1204 apresentaram alterações significativas para algumas variáveis. Uma melhor digestão e uma
1205 melhor absorção de nutrientes podem proporcionar uma redução nas concentrações das
1206 enzimas séricas circulantes (FA, Ureia, GGT e TGP), indicando que houve maior
1207 biodisponibilidade dos nutrientes da dieta e conseqüentemente influenciando no desempenho
1208 zootécnico. Ao contrário disso, níveis altos de concentração dessas enzimas podem indicar
1209 patologias e/ou uma maior demanda pelo organismo na tentativa de absorver os nutrientes da
1210 dieta na forma de compensar a baixa disponibilidade dos nutrientes.

1211 Durante o experimento, não se observou doenças nas aves dos tratamentos analisados,
1212 no entanto, os dados de bioquímica sérica demonstraram que, quando adicionado a bacitracina

1213 de zinco, houve uma melhoria na biodisponibilidade dos nutrientes da dieta, o que pode ser
1214 observado pela diminuição dos níveis enzimáticos das variáveis FA e GGT.

1215 É possível que a suplementação com simbiótico tenha levado os animais a melhorarem
1216 a digestão e a absorção de nutrientes, refletidas em maiores concentrações de transportadores
1217 de nutrientes (PTNT e GLOB) no soro sanguíneo, devido à uma maior metabolização dos
1218 nutrientes da dieta.

1219 Em função dessa otimização, houve maior biodisponibilidade do fósforo, implicando
1220 na redução da enzima FA por necessitar de uma menor desfosforilação dos compostos da
1221 dieta. É notório a melhoria na função hepática e na integridade dos hepatócitos dessas aves,
1222 indicadas pelas enzimas GGT, TGP e TGO que são utilizadas para diagnosticar possíveis
1223 doenças no fígado (Tang et al., 2017). Como não houve alterações nas células brancas e
1224 plaquetas, podemos afirmar que os animais estavam saudáveis e não apresentaram disfunção
1225 hepática. Em geral, o simbiótico proporcionou melhor aproveitamento da dieta com menor
1226 excreção de nutrientes, como mostra os baixos valores de creatinina.

1227 Segundo os dados expostos, é comprovado que dietas formuladas com o uso de
1228 farinhas de carne e ossos, junto à adição do aditivo simbiótico, obteve melhores índices
1229 zootécnicos, bem como se mostrou como possível substituto ao uso dos antibióticos.

1230 **6. CONCLUSÃO**

1231 A utilização do aditivo simbiótico para galinhas poedeiras atingiu seu propósito em
1232 substituir o antibiótico bacitracina de zinco como aditivo. Quando utilizado desde a fase de
1233 cria, é possível, inclusive, obter melhores resultados para algumas variáveis de bioquímica
1234 sérica.

1235

1236 **7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA**

- 1237 ABD EL-HACK, M. E. et al. Probiotics in poultry feed: A comprehensive review.
1238 **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 104, n. 6, p. 1835–1850,
1239 2020.
- 1240 ABDEL-MONEIM, A. M. E. et al. Effect of in Ovo Inoculation of Bifidobacterium spp.
1241 on Growth Performance, Thyroid Activity, Ileum Histomorphometry, and Microbial
1242 Enumeration of Broilers. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v. 12, n. 3, p. 873–
1243 882, 2019.
- 1244 ABDEL-WARETH, A. A. A. et al. Synbiotic as eco-friendly feed additive in diets of
1245 chickens under hot climatic conditions. **Poultry Science**, v. 98, n. 10, p. 4575–4583,
1246 2019.
- 1247 ADHIKARI, P. et al. Effect of dietary fructooligosaccharide supplementation on
1248 internal organs Salmonella colonization, immune response, ileal morphology, and ileal
1249 immunohistochemistry in laying hens challenged with Salmonella enteritidis. **Poultry
1250 Science**, v. 97, n. 7, p. 2525–2533, 2018.
- 1251 AJUWON, K. M. Toward a better understanding of mechanisms of probiotics and
1252 prebiotics action in poultry species. **Journal of Applied Poultry Research**, v. 25, n. 2,
1253 p. 277–283, 2015.
- 1254 AKBARYAN, M. et al. A comparison of the effects of resistant starch,
1255 fructooligosaccharide, and zinc bacitracin on cecal short-chain fatty acids, cecal
1256 microflora, intestinal morphology, and antibody titer against Newcastle disease virus in
1257 broilers. **Comparative Clinical Pathology**, v. 28, n. 3, p. 661–667, 2019.
- 1258 AL-KHALAIFA, H. et al. Effect of dietary probiotics and prebiotics on the performance
1259 of broiler chickens. **Poultry Science**, v. 98, n. 10, p. 4465–4479, 2019.
- 1260 AL-KHALAIFAH, H. S. Benefits of probiotics and/or prebiotics for antibiotic-reduced
1261 poultry. **Poultry Science**, v. 97, n. 11, p. 3807–3815, 2018.
- 1262 ALAGAWANY, M. et al. The use of probiotics as eco-friendly alternatives for
1263 antibiotics in poultry nutrition. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25,
1264 n. 11, p. 10611–10618, 2018.
- 1265 ALAVI, S. A. N. et al. Effect of prebiotics, probiotics, acidfire, growth promoter
1266 antibiotics and synbiotic on humoral immunity of broiler chickens. **Global Veterinaria**,
1267 v. 8, n. 6, p. 612–617, 2012.
- 1268 ALEXANDRINO, S. L. DE S. A. et al. Microbiota intestinal e os fatores que
1269 influenciam na avicultura. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 6, p.
1270 e87963098, 2020.
- 1271 ALLOUI, M. N.; SZCZUREK, W.; ŚWIATKIEWICZ, S. The usefulness of prebiotics
1272 and probiotics in modern poultry nutrition: A review. **Annals of Animal Science**, v. 13,
1273 n. 1, p. 17–32, 2013.
- 1274 ANTONIALLI, R. **Efeito de ligantes de receptores semelhantes a Toll na resposta
1275 imune induzidas por antígenos direcionados ao DEC205 e DCIR2**. 2013. 63 f.
1276 Dissertação (Mestrado em Ciências) Programa de Biologia da Relação Patógeno-
1277 Hospedeiro – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- 1278 ARISTIDES, L. G. A. et al. Carcass characteristics and meat quality of broilers fed with

- 1279 different levels of *Saccharomyces cerevisiae* fermentation product. **Poultry Science**, v.
1280 97, n. 9, p. 3337–3342, 2018.
- 1281 ELMI, V. A. et al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* and natural antibacterials on
1282 growth performance and *Salmonella* colonization in broiler chickens challenged with
1283 *Salmonella enteritidis*. **Livestock Science**, v. 233, n. August 2019, p. 103948, 2020.
- 1284 BABU, U. S. et al. Differential antibacterial response of chicken granulosa cells to
1285 invasion by *Salmonella* serovars. **Poultry Science**, v. 95, n. 6, p. 1370–1379, 2016.
- 1286 BALLOU, A. L. et al. Development of the chick microbiome: How early exposure
1287 influences future microbial diversity. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 3, n. JAN, p.
1288 1–12, 2016.
- 1289 BARBOSA, T. M.; SERRA, C. R.; ROBERTO M. LA RAGIONE, MARTIN J.
1290 WOODWARD, A. O. H. Screening for *Bacillus* isolates in the broiler gastrointestinal
1291 tract. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 343, n. 22, p. 1267–1633, 2005.
- 1292 BARROS, M. R. et al. Avaliação in vitro da atividade inibitória de *Lactobacillus* spp.,
1293 isolados do ingúvio e cecos de aves sobre *Salmonella*. **Arquivo Brasileiro de**
1294 **Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, n. 4, p. 863–868, 2009.
- 1295 BEIRÃO, B. C. B. **Avaliação Do Perfil Imune De Aves Empregando Citometria de**
1296 **Fluxo**. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Programa de Pós-
1297 Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia, área de concentração em
1298 Patologia, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Paraná.
- 1299 BENGMARK, S. Bioecologic control of the gastrointestinal tract: The role of flora and
1300 supplemented probiotics and synbiotics. **Gastroenterology Clinics of North America**,
1301 v. 34, n. 3, p. 413–436, 2005.
- 1302 BILAL, M. et al. Effects of novel probiotic strains of *Bacillus pumilus* and *Bacillus*
1303 *subtilis* on production, gut health, and immunity of broiler chickens raised under
1304 suboptimal conditions. **Poultry Science**, v. 100, n. 3, p. 100871, mar. 2020.
- 1305 BINDELS, L. B. et al. Opinion: Towards a more comprehensive concept for prebiotics.
1306 **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 12, n. 5, p. 303–310, 2015.
- 1307 BOVO, F. et al. Efficacy of beer fermentation residue containing *Saccharomyces*
1308 *cerevisiae* cells for ameliorating aflatoxicosis in broilers. **Poultry Science**, v. 94, n. 5, p.
1309 934–942, 2015.
- 1310 BOZKURT, M.; ALÇIÇEK, A.; ÇABUK, M. The effect of dietary inclusion of meat
1311 and bone meal on the performance of laying hens at old age. **South African Journal of**
1312 **Animal Sciences**, v. 34, n. 1, p. 31–36, 2004.
- 1313 BUNESOVA, V. et al. Bifidobacteria from the gastrointestinal tract of animals:
1314 Differences and similarities. **Beneficial Microbes**, v. 5, n. 4, p. 377–388, 2014.
- 1315 BUTTA, H. et al. Bifidobacterium: An Emerging Clinically Significant Metronidazole-
1316 resistant Anaerobe of Mixed Pyogenic Infections. **Cureus**, v. 9, n. 4, p. 4–9, 2017.
- 1317 BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento/Secretaria de Defesa
1318 Agropecuária. **Instrução Normativa nº 1, de 13 de janeiro de 2020**: Proibição em
1319 território nacional de aditivos melhoradores de desempenho que contenham
1320 antimicrobianos classificados como importantes na medicina humana. Brasília, 2020.

- 1321 BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento/Secretaria de Defesa
1322 Agropecuária. **Instrução Normativa nº 44, de 15 de dezembro de 2015: Regulamento**
1323 **técnico sobre aditivos para produtos destinados à alimentação animal.** Brasília, 2015.
- 1324 CARDOZO, M. V. **Salmonella spp. e Clostridium perfringens em farinhas de**
1325 **origem animal utilizadas na fabricação de rações e avaliação de aditivo na inibição**
1326 **de patógeno.** 2011. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Agropecuária) Faculdade
1327 de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, São Paulo.
- 1328 CARR, F. J.; CHILL, D.; MAIDA, N. The lactic acid bacteria: A literature survey.
1329 **Critical Reviews in Microbiology**, v. 28, n. 4, p. 281–370, 2002.
- 1330 CARRAMASCHI, I. N. **Dípteros muscoides como veiculadores de bactérias**
1331 **resistentes aos antimicrobianos.** 2019. Tese (Doutor em Biodiversidade e Saúde)
1332 Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Biodiversidade e Saúde, Rio de Janeiro.
- 1333 CASAGRANDE, M. F. **Clostridium perfringens em ingredientes para ração de aves**
1334 **e controle da presença do agente utilizando tratamento químico.** 2012. Dissertação
1335 (Mestrado em Microbiologia Agropecuária) Faculdade de Ciências Agrárias e
1336 Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, São Paulo.
- 1337 CASTAÑEDA, C. D. et al. In ovo inoculation of an Enterococcus faecium–based
1338 product to enhance broiler hatchability, live performance, and intestinal morphology.
1339 **Poultry Science**, v. 99, n. 11, p. 6163–6172, 2021.
- 1340 CASTANON, J. I. R. History of the use of antibiotic as growth promoters in european
1341 poultry feeds. **Poultry Science**, v. 86, n. 11, p. 2466–2471, 2007.
- 1342 CHEN, Y. C.; NAKTHONG, C.; CHEN, T. C. Improvement of laying hen performance
1343 by dietary prebiotic chicory oligofructose and inulin. **International Journal Of**
1344 **Poultry Science**, v. 4, n. 2, p. 103–108, 2005.
- 1345 CHENG, G. et al. Antimicrobial drugs in fighting against antimicrobial resistance.
1346 **Frontiers in Microbiology**, v. 7, n. APR, p. 1–11, 2016.
- 1347 CHRISTOFOLI, M. et al. Microbiota intestinal benéfica e prejudicial na avicultura:
1348 Revisão. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e43973667, 2020.
- 1349 CONLY, J. M.; JOHNSTON, B. L. Coming full circle: From antibiotics to probiotics
1350 and prebiotics. **Canadian Journal of Infectious Diseases**, v. 15, n. 3, p. 161–163,
1351 2004.
- 1352 COMPENDIO BRASILEIRO DE ALIMENTAÇÃO ANIMAL. **Sumário: Guia de**
1353 **aditivos.** São Paulo, SP, p. 61, 2017.
- 1354 COPPOLA, M. M.; TURNES, C. G. Probiotics and immune response. **Ciência Rural**,
1355 v. 34, n. 4, p. 1297–1303, 2004.
- 1356 CORRIGAN, A. et al. Phylogenetic and functional alterations in bacterial community
1357 compositions in broiler ceca as a result of mannan oligosaccharide supplementation.
1358 **Applied and Environmental Microbiology**, v. 81, n. 10, p. 3460–3470, 2015.
- 1359 COSTA, T. et al. Frequency and antibiotic resistance of bacteria implicated in
1360 community urinary tract infections in north aveiro between 2011 and 2014. **Microbial**
1361 **Drug Resistance**, v. 24, n. 4, p. 493–504, 2018.
- 1362 CRISOL-MARTÍNEZ, E. et al. Understanding the mechanisms of zinc bacitracin and

- 1363 avilamycin on animal production: linking gut microbiota and growth performance in
1364 chickens. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 101, n. 11, p. 4547–4559,
1365 2017.
- 1366 DEAN, S. N. et al. Lactobacillus acidophilus Membrane Vesicles as a Vehicle of
1367 Bacteriocin Delivery. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, n. April, p. 1–14, 2020.
- 1368 DELEU, M.; PAQUOT, M.; NYLANDER, T. Effect of fengycin, a lipopeptide
1369 produced by *Bacillus subtilis*, on model biomembranes. **Biophysical Journal**, v. 94, n.
1370 7, p. 2667–2679, 2008.
- 1371 DENG, Q. et al. Effect of dietary Lactobacilli mixture on *Listeria monocytogenes*
1372 infection and virulence property in broilers. **Poultry Science**, v. 99, n. 7, p. 3655–3662,
1373 2020.
- 1374 DIAZ, T. G. et al. Use of live yeast and mannan-oligosaccharides in grain-based diets
1375 for cattle: Ruminal parameters, nutrient digestibility, and inflammatory response. **Plos**
1376 **One**, v. 13, n. 11, p. 1–15, 2018.
- 1377 DIDARI, T. et al. A systematic review of the safety of probiotics. **Expert Opinion on**
1378 **Drug Safety**, v. 13, n. 2, p. 227–239, 2014.
- 1379 DUNCAN, S. H.; LOUIS, P.; FLINT, H. J. Lactate-utilizing bacteria, isolated from
1380 human feces, that produce butyrate as a major fermentation product. **Applied and**
1381 **Environmental Microbiology**, v. 70, n. 10, p. 5810–5817, 2004.
- 1382 EL-MONEIM, A. E.-M. E. A. et al. Assessment of *in ovo* administration of
1383 *Bifidobacterium bifidum* and *Bifidobacterium longum* on performance, ileal
1384 histomorphometry, blood hematological, and biochemical parameters of broilers.
1385 **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v. 12, n. 2, p. 439–450, 2019.
- 1386 ELGHANDOUR, M. M. Y. et al. *Saccharomyces cerevisiae* as a probiotic feed additive
1387 to non and pseudo-ruminant feeding: a review. **Journal of Applied Microbiology**, v.
1388 128, n. 3, p. 658–674, 2019.
- 1389 ELSHAGHABEE, F. M. F. et al. *Bacillus* as potential probiotics: Status, concerns, and
1390 future perspectives. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, n. AUG, p. 1–15, 2017.
- 1391 ESTRADA, A.; WILKIE, D. C.; DREW, M. Administration of *Bifidobacterium bifidum*
1392 to chicken broilers reduces the number of carcass condemnations for cellulitis at the
1393 abattoir. **Poultry Science**, v. 10, n. 3, p. 329–334, 2001.
- 1394 FAO. Probiotics in animal nutrition. **Physiological reviews** v. 34, n. 1, p. 1–108, 2016.
- 1395 FDA. Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals. **Center**
1396 **for Veterinary Medicine**, v. 7, n. 0, p. 1–25, 2018.
- 1397 FEITOSA, T. J. DE O. et al. Microbiota intestinal das aves de produção: revisão
1398 bibliográfica. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 5, p. e42952779, 2020.
- 1399 FIGUEIRA, S. . **Microbiota intestinal das aves de produção**. 2013. Seminario
1400 (Sanidade Animal, Higiene e Tecnologia de Alimentos) Disciplina de Seminários
1401 aplicados do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária e
1402 Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia.
- 1403 FIORE, E.; VAN TYNE, D.; GILMORE, M. S. Pathogenicity of enterococci.
1404 **Microbiology Spectrum**, v. 7, n. 4, p. 189–211, 2019.

- 1405 FORTE, C. et al. Effects of two different probiotics on microflora, morphology, and
1406 morphometry of gut in organic laying hens. **Poultry Science**, v. 95, n. 11, p. 2528–
1407 2535, 2016.
- 1408 FORTE, C. et al. Dietary *Lactobacillus acidophilus* positively influences growth
1409 performance, gut morphology, and gut microbiology in rurally reared chickens. **Poultry**
1410 **Science**, v. 97, n. 3, p. 930–936, 2018.
- 1411 FRAGA, K. B. **Descrição morfométrica, análise parasitológica e histológica do**
1412 **intestino do carcará (*Caracara plancus*, MILLER, 1777)**. 2013. Dissertação
1413 (Mestrado em Saúde Humana e Meio Ambiente) Programa de Pós- Graduação em
1414 Saúde Humana e Meio Ambiente da Universidade Federal de Pernambuco,
1415 Pernambuco.
- 1416 FROEBEL, L. K. et al. Administration of dietary prebiotics improves growth
1417 performance and reduces pathogen colonization in broiler chickens. **Poultry Science**, v.
1418 98, n. 12, p. 6668–6676, 2019.
- 1419 FULLER, R. Probiotics in man and animals. **Journal of Applied Bacteriology**, v. 66,
1420 n. 5, p. 365–378, 1989.
- 1421 GADDE, U. D. et al. Antibiotic growth promoters virginiamycin and bacitracin
1422 methylene disalicylate alter the chicken intestinal metabolome. **Scientific Reports**, v. 8,
1423 n. 1, p. 3592, 2018.
- 1424 GAO, Z. et al. Study of *Bacillus subtilis* on growth performance, nutrition metabolism
1425 and intestinal microflora of 1 to 42 d broiler chickens. **Animal Nutrition**, v. 3, n. 2, p.
1426 109–113, 2017.
- 1427 GARCÍA-SOLACHE, M.; RICE, L. B. The enterococcus: A model of adaptability to its
1428 environment. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 32, n. 2, p. 1–28, 2019.
- 1429 GAST, R. K. et al. Research Note: Horizontal transmission and internal organ
1430 colonization by *Salmonella Enteritidis* and *Salmonella Kentucky* in experimentally
1431 infected laying hens in indoor cage-free housing. **Poultry Science**, v. 99, n. 11, p.
1432 6071–6074, 2020.
- 1433 GIBSON, G. R.; ROBERFROID, M. B. Dietary modulation of the human colonic
1434 microbiota: introducing the concept of prebiotics. **The Journal of Nutrition**, v. 125, n.
1435 6, p. 1401–1412, 1995.
- 1436 GOGINENI, V. K. et al. Probiotics: History and evolution. **Journal of Ancient**
1437 **Diseases & Preventive Remedies**, v. 01, n. 02, p. 1–7, 2013.
- 1438 GOLDSTEIN, E. J. C.; TYRRELL, K. L.; CITRON, D. M. *Lactobacillus* species:
1439 Taxonomic complexity and controversial susceptibilities. **Clinical Infectious Diseases**,
1440 v. 60, n. 2, p. 98–107, 2015.
- 1441 GOMES, A. M. P.; MALCATA, F. X. *Bifidobacterium spp.* and *Lactobacillus*
1442 *acidophilus*: Biological, biochemical, technological and therapeutical properties
1443 relevant for use as probiotics. **Trends in Food Science and Technology**, v. 10, n. 4–5,
1444 p. 139–157, 1999.
- 1445 GONG, J. et al. 16S rRNA gene-based analysis of mucosa-associated bacterial
1446 community and phylogeny in the chicken gastrointestinal tracts: from crops to ceca.
1447 **FEMS Microbiology Ecology**, v. 59, n. 1, p. 147–157, 2007.

- 1448 GONZALES, E.; MELLO, H. H. D. C.; CAFÉ, M. B. Uso de antibióticos promotores
1449 de crescimento na alimentação e produção animal. **Revista UFG**, v. 13, n. 1, p. 48–53,
1450 2012.
- 1451 GRANT, A.; GAY, C. G.; LILLEHOJ, H. S. *Bacillus spp.* as direct-fed microbial
1452 antibiotic alternatives to enhance growth, immunity, and gut health in poultry. **Avian**
1453 **Pathology**, v. 47, n. 4, p. 339–351, 2018.
- 1454 GUIMARÃES, D. O.; DA SILVA MOMESSO, L.; PUPO, M. T. Antibióticos:
1455 Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos
1456 agentes. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 667–679, 2010.
- 1457 HANCHI, H. et al. The genus *Enterococcus*: Between probiotic potential and safety
1458 concerns-an update. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, n. AUG, p. 1–16, 2018.
- 1459 HANCOCK, R. E. W.; CHAPPLE, D. S. Peptide antibiotics. **Antimicrobial Agents**
1460 **and Chemotherapy**, v. 43, n. 6, p. 1317–1323, 1999.
- 1461 HARWOOD, C. R. et al. Secondary metabolite production and the safety of industrially
1462 important members of the *Bacillus subtilis* group. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 42,
1463 n. 6, p. 721–738, 2018.
- 1464 HASEEB, M. et al. *In vitro* effects of 5 recombinant antigens of *Eimeria maxima* on
1465 maturation, differentiation, and immunogenic functions of dendritic cells derived from
1466 chicken spleen. **Poultry Science**, v. 99, n. 11, p. 5331–5343, 2020.
- 1467 HEGARTY, J. W. et al. Lack of heterogeneity in bacteriocin production across a
1468 selection of commercial probiotic products. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v.
1469 9, n. 4, p. 459–465, 2017.
- 1470 HUME, M. E. Historic perspective: Prebiotics, probiotics, and other alternatives to
1471 antibiotics. **Poultry Science**, v. 90, n. 11, p. 2663–2669, 2011.
- 1472 IANNITTI, T.; PALMIERI, B. Therapeutical use of probiotic formulations in clinical
1473 practice. **Clinical Nutrition**, v. 29, n. 6, p. 701–725, 2010.
- 1474 JHA, R. et al. Probiotics (Direct-Fed Microbials) in poultry nutrition and their effects on
1475 nutrient utilization, growth and laying performance, and gut health: A systematic
1476 review. **Animals**, v. 10, n. 10, p. 1863, 2020.
- 1477 JIANG, S. et al. Effect of synbiotics on thyroid hormones, intestinal histomorphology,
1478 and heat shock protein 70 expression in broiler chickens reared under cyclic heat stress.
1479 **Poultry Science**, v. 99, n. 1, p. 142–150, 2019.
- 1480 JONES, F. T.; RICKE, S. C. Observations on the history of the development of
1481 antimicrobials and their use in poultry feeds. **Poultry Science**, v. 82, n. 4, p. 613–617,
1482 2003.
- 1483 KHAN, H.; FLINT, S.; YU, P. L. Enterocins in food preservation. **International**
1484 **Journal of Food Microbiology**, v. 141, n. 2, p. 1–10, 2010.
- 1485 KHAN, S. et al. Gut microbiota of laying hens and its manipulation with prebiotics and
1486 probiotics to enhance gut health and food safety. **Applied and Environmental**
1487 **Microbiology**, v. 86, n. 13, p. 1–36, 2020.
- 1488 KLAENHAMMER, T. R.; KULLEN, M. J. Selection and design of probiotics.
1489 **International Journal of Food Microbiology**, v. 50, n. 1–2, p. 45–57, 1999.

- 1490 KRIDTAYOPAS, C. et al. Effect of prebiotic and synbiotic supplementation in diet on
1491 growth performance, small intestinal morphology, stress, and bacterial population under
1492 high stocking density condition of broiler chickens. **Poultry Science**, v. 98, n. 10, p.
1493 4595–4605, 2019.
- 1494 KURITZA, L. N.; WESTPHAL, P.; SANTIN, E. Probióticos na avicultura. **Ciencia**
1495 **Rural**, v. 44, n. 8, p. 975–979, 2014.
- 1496 LAN, R. X.; LEE, S. I.; KIM, I. H. Effects of *Enterococcus faecium* SLB 120 on growth
1497 performance, blood parameters, relative organ weight, breast muscle meat quality,
1498 excreta microbiota shedding, and noxious gas emission in broilers. **Poultry Science**, v.
1499 96, n. 9, p. 3246–3253, 2017.
- 1500 LEAHY, S. C. et al. Getting better with bifidobacteria. **Journal of Applied**
1501 **Microbiology**, v. 98, n. 6, p. 1303–1315, 2005.
- 1502 LEBRETON, F.; WILLEMS, R. J. L.; GILMORE, M. S. *Enterococcus* diversity,
1503 origins in nature, and gut colonization. **Enterococci: From Commensals to Leading**
1504 **Causes of Drug Resistant Infection**, v. 1, n. 0, p. 1–59, 2014.
- 1505 LEE, H.; KIM, H. Y. Lantibiotics, class i bacteriocins from the genus *Bacillus*. **Journal**
1506 **of Microbiology and Biotechnology**, v. 21, n. 3, p. 229–235, 2011.
- 1507 LEE, J.-H.; O’SULLIVAN, D. J. Genomic insights into bifidobacteria. **Microbiology**
1508 **and Molecular Biology Reviews**, v. 74, n. 3, p. 378–416, 2010.
- 1509 LEMOS, M. J. DE et al. Uso de aditivo alimentar equilibrador da flora intestinal em
1510 aves de corte e de postura. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 83, n. 0, p. 1–7, 2016.
- 1511 LI, Z. et al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* on the growth performance and
1512 intestinal health of broilers challenged with *Clostridium perfringens*. **Journal of**
1513 **Animal Science and Biotechnology**, v. 9, n. 1, p. 25, 2018.
- 1514 LILLY, D. M.; STILLWELL, R. H. Probiotics: Growth-promoting factors produced by
1515 microorganisms. **Science**, v. 147, n. 3659, p. 747–748, 1965.
- 1516 LUOMA, A. et al. Effect of synbiotic supplementation on layer production and cecal
1517 *Salmonella* load during a *Salmonella* challenge. **Poultry Science**, v. 96, n. 12, p. 4208–
1518 4216, 2017.
- 1519 MACARI, M., LUNEDO, R., PEDROSO, A. Microbiota intestinal de aves. In: Macari,
1520 M., Mendes, A. A., Menten, J. F. M., Nääs, I. A., **Produção de Frangos de Corte**. São
1521 Paulo: FACTA, 2014. p. 565.
- 1522 MACEDO, L. L.; VIMERCATI, W. C.; ARAÚJO, C. DA S. Fruto-oligossacarídeos:
1523 aspectos nutricionais, tecnológicos e sensoriais. **Brazilian Journal of Food**
1524 **Technology**, v. 23, n. 0, p. 1–9, 2020.
- 1525 MAGET-DANA, R.; PEYPOUX, F. Iturins, a special class of pore-forming
1526 lipopeptides: biological and physicochemical properties. **Toxicology**, v. 87, n. 1–3, p.
1527 151–174, 1994.
- 1528 MAITY, T.; MISRA, A. Probiotics and human health: Synoptic review. **African**
1529 **Journal of Food Agriculture Nutrition and Development**, v. 9, n. 8, p. 31–47, 2009.
- 1530 MANNU, L. et al. Comparison of the incidence of virulence determinants and antibiotic
1531 resistance between *Enterococcus faecium* strains of dairy, animal and clinical origin.

- 1532 **International Journal of Food Microbiology**, v. 88, n. 2–3, p. 291–304, 2003.
- 1533 MARKOWIAK, P.; ŚLIZEWSKA, K. The role of probiotics, prebiotics and synbiotics
1534 in animal nutrition. **Gut Pathogens**, v. 10, n. 1, p. 1–20, 2018.
- 1535 MATUR, E. et al. The effects of *Saccharomyces cerevisiae* extract on the weight of
1536 some organs, liver, and pancreatic digestive enzyme activity in breeder hens fed diets
1537 contaminated with aflatoxins. **Poultry Science**, v. 89, n. 10, p. 2213–2220, 2010.
- 1538 MEIMANDIPOUR, A. et al. Selected microbial groups and short-chain fatty acids
1539 profile in a simulated chicken cecum supplemented with two strains of *Lactobacillus*.
1540 **Poultry Science**, v. 89, n. 3, p. 470–476, 2010.
- 1541 MENCONI, A. et al. Effect of lactic acid bacteria probiotic culture for the treatment of
1542 *Salmonella enterica* serovar *Heidelberg* in neonatal broiler chickens and turkey poults.
1543 **Poultry Science**, v. 90, n. 3, p. 561–565, 2011.
- 1544 MENDES, F. R. et al. Qualidade bacteriológica de ovos contaminados com
1545 *Pseudomonas aeruginosa* e armazenados em temperatura ambiente ou refrigerados.
1546 **Ciência Animal Brasileira**, v. 15, n. 4, p. 444–450, 2014.
- 1547 MENDONÇA, A. J. **Avaliação hematológica , bioquímica e hemostática de bezerros**
1548 **Brahman provenientes de produção *in vitro* (PIV) e bezerros Brahman de**
1549 **produção *in vivo***. 2007. Tese (Doutorado) Programa de Pós-Graduação em Medicina
1550 Veterinária, Universidade Estadual Paulista - Campus de Botucatu, São Paulo.
- 1551 MESQUITA, A. R. C. DE et al. Metabolism and physiology of lactobacilli: a review.
1552 **Journal of Environmental Analysis and Progress**, v. 2, n. 2, p. 115–136, 2017.
- 1553 METCHNIKOFF, E. **The prolongation of life: Optimistic studies**. Nova York e
1554 Londres: The Knickerbocker Press, 1907. p. 343.
- 1555 MORALES-LOPEZ, R.; BRUFAU, J. Immune-modulatory effects of dietary
1556 *Saccharomyces cerevisiae* cell wall in broiler chickens inoculated with *Escherichia coli*
1557 lipopolysaccharide. **British Poultry Science**, v. 54, n. 2, p. 247–251, 2013.
- 1558 MURAROLLI, V. D. A. **Efeito de prebiótico , probiótico e simbiótico sobre o**
1559 **desempenho , morfologia intestinal e imunidade de frangos de corte**. 2008.
1560 Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Programa de Pós-Graduação em
1561 Nutrição e Produção Animal, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- 1562 MOHAMMED, A. A. et al. Effect of a synbiotic supplement on cecal microbial
1563 ecology, antioxidant status, and immune response of broiler chickens reared under heat
1564 stress. **Poultry Science**, v. 98, n. 10, p. 4408–4415, 2019.
- 1565 MUHAMMAD, J. et al. Antibiotics in poultry manure and their associated health
1566 issues: a systematic review. **Journal of Soils and Sediments**, v. 20, n. 1, p. 486–497,
1567 27 jan. 2019.
- 1568 OCEJO, M.; OPORTO, B.; HURTADO, A. 16S rRNA amplicon sequencing
1569 characterization of caecal microbiome composition of broilers and free-range slow-
1570 growing chickens throughout their productive lifespan. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p.
1571 1–14, 2019.
- 1572 O'DONNELL, J. A.; GELONE, S. P.; SAFDAR, A. Topical Antibacterials. In:
1573 Mandell, Douglas, and Bennett's, **Principles and Practice of Infectious Diseases**.
1574 Elsevier Inc., 2014. v. 1, p. 452–462.

- 1575 OZOGUL, F.; HAMED, I. **Lactic Acid Bacteria: Lactobacillus spp.: Lactobacillus**
1576 **acidophilus**. Elsevier, p. 1-10, 2016.
- 1577 PALMA, M. L. et al. Probiotic *Saccharomyces cerevisiae* strains as biotherapeutic
1578 tools: is there room for improvement?. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v.
1579 99, n. 16, p. 6563–6570, 2015.
- 1580 PAN, D.; YU, Z. Intestinal microbiome of poultry and its interaction with host and diet.
1581 **Gut Microbes**, v. 5, n. 1, p. 37–41, 2013.
- 1582 PARK, S. H. et al. Pasture flock chicken cecal microbiome responses to prebiotics and
1583 plum fiber feed amendments. **Poultry Science**, v. 96, n. 6, p. 1820–1830, 2017.
- 1584 PAVLI, V.; KMETEC, V. Pathways of chemical degradation of polypeptide antibiotic
1585 bacitracin. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 29, n. 11, p. 2160–2167, 2006.
- 1586 PENDER, C. M. et al. *In ovo* supplementation of probiotics and its effects on
1587 performance and immune-related gene expression in broiler chicks. **Poultry Science**, v.
1588 96, n. 5, p. 1052–1062, 2016.
- 1589 PENHA FILHO, R. A. C. et al. Immunomodulatory activity and control of *Salmonella*
1590 Enteritidis colonization in the intestinal tract of chickens by *Lactobacillus* based
1591 probiotic. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 167, n. 1–2, p. 64–69,
1592 2015.
- 1593 PICARD, C. et al. Review article: Bifidobacteria as probiotic agents - Physiological
1594 effects and clinical benefits. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 22, n. 6,
1595 p. 495–512, 2005.
- 1596 POURABEDIN, M.; ZHAO, X. Prebiotics and gut microbiota in chickens. **FEMS**
1597 **Microbiology Letters**, v. 362, n. 15, p. 1–23, 2015.
- 1598 PRADO, O. F. **Aspectos metabólicos plasmáticos de novilhas nelore e cruzadas**
1599 **confinadas**. 2018. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) Programa de Pós-Graduação
1600 em Zootecnia do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Campus
1601 Rio Verde, Rio Verde, Goiás.
- 1602 PUPPALA, K. R. et al. Dephytinizing and probiotic potentials of *Saccharomyces*
1603 *cerevisiae* (NCIM 3662) strain for amelioration of nutritional quality of functional
1604 foods. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v. 11, n. 2, p. 604–617, 2018.
- 1605 RAGHUWANSHI, S. et al. Indian perspective for probiotics: A review. **Indian J**
1606 **Dairy Sci**, v. 68, n. 3, p. 195–205, 2015.
- 1607 RAIZEL, R. et al. Effects of probiotics, prebiotics and synbiotics consumption on the
1608 human organism organism. **Ciência & Saúde**, v. 4, n. 2, p. 66–74, 2011.
- 1609 REHMAN, A. et al. Dietary effect of probiotics and prebiotics on broiler performance,
1610 carcass, and immunity. **Poultry Science**, v. 99, n. 12, p. 6946–6953, 2020.
- 1611 REIS, T. L.; VIEITES, F. M. Antibiótico, prebiótico, probiótico e simbiótico em rações
1612 de frangos de corte e galinhas poedeiras. **Ciência Animal**, v. 29, n. 3, p. 133–147, 2019.
- 1613 RICKE, S. C. Potential of fructooligosaccharide prebiotics in alternative and
1614 nonconventional poultry production systems. **Poultry Science**, v. 94, n. 6, p. 1411–
1615 1418, 2015.
- 1616 RICKE, S. C. et al. Prebiotics and the poultry gastrointestinal tract microbiome. **Poultry**

- 1617 **Science**, v. 99, n. 2, p. 670–677, 2020.
- 1618 ROMERO-LUNA, H. E. et al. Evaluation of the probiotic potential of *Saccharomyces*
1619 *cerevisiae* strain (C41) isolated from tibicos by *in vitro* studies. **Probiotics and**
1620 **Antimicrobial Proteins**, v. 11, n. 3, p. 794–800, 2018.
- 1621 ROSELLI, M. et al. Alternatives to in-feed antibiotics in pigs: Evaluation of probiotics,
1622 zinc or organic acids as protective agents for the intestinal mucosa. A comparison of *in*
1623 *vitro* and *in vivo* results. **Animal Research**, v. 54, n. 3, p. 203–218, 2005.
- 1624 ROSOLEM, M. C. **Relação Entre As Células Dendríticas E Os Linfócitos T**
1625 **Regulatórios Em Neoplasias Mamárias Caninas**. 2017. Tese (Doutor em Medicina
1626 Veterinária) Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de
1627 Jaboticabal, São Paulo.
- 1628 ROSTAGNO, H.S. Exigências Nutricionais de Aves de Reposição Leves (%). In:
1629 Rostagno, H.S., L.F.T. Albino., M.I. Hannas., J.L. Donzele., N.K. Sakomura., F.G.
1630 Perazzo., A. Saraiva., M.L. Teixeira., P.B. Rodrigues., R.F. Oliveira., S.L.T. Barreto.,
1631 C.O. Brito, **Tabelas Brasileiras para aves e suínos**. Viçosa: UFV, 2017. p. 308.
- 1632 SAKOMURA, N.K., H.S. ROSTAGNO. 2007. Planejamento dos experimentos com
1633 monogástricos: correção da conversão alimentar pela mortalidade. In: Sakomura, N.K.,
1634 H.S. Rostagno, **Métodos de pesquisa em nutrição de monogástricos**. Jaboticabal:
1635 Funep, 2007. p. 30.
- 1636 SALMINEN, S. et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and
1637 function. **British Journal of Nutrition**, v. 80, n. S1, p. 147–171, 1998.
- 1638 SANTOS, J. B. DOS. **Seleção de estirpes de *Bacillus spp.* tóxicas a *Meloidogyne spp.***
1639 **e promotoras de crescimento vegetal**. 2018. Dissertação (Mestrado em Agronomia) -
1640 Programa de Pós-Graduação em Agronomia, Universidade de Brasília, Distrito Federal.
- 1641 SCHMITT, J. A. D. **Avaliação do perfil probiótico de cepas de *Lactobacillus***
1642 **acidophilus destinados a aplicações farmacêuticas e alimentícias**. 2014. Dissertação
1643 (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências
1644 Farmacêuticas, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel.
- 1645 SHAH, N.; Dave, R. Antimicrobial Lactic Substances Including Bacteriocins Produced
1646 by Acid Bacteria. **Bioscience Microflora**, v. 21, n. 4, p. 217–223, 2002.
- 1647 SHANG, Y. et al. Effect of dietary fructooligosaccharide (FOS) supplementation on
1648 ileal microbiota in broiler chickens. **Poultry Science**, v. 97, n. 10, p. 3622–3634, 2018.
- 1649 SIDJABAT, H. E.; BLACKALL, L. One health probiotics. **Microbiology Australia**, v.
1650 97, n. 3, p. 1006–1021, 2020.
- 1651 SIEWERT, G.; STROMINGER, J. L. Bacitracin: an inhibitor of the dephosphorylation
1652 of lipid pyrophosphate, an intermediate in the biosynthesis of the peptidoglycan of
1653 bacterial cell walls. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 57, n. 3, p.
1654 767–773, 1967.
- 1655 SILBERGELD, E. K.; GRAHAM, J.; PRICE, L. B. Industrial food animal production,
1656 antimicrobial resistance, and human health. **Annual Review of Public Health**, v. 29, n.
1657 0, p. 151–169, 2008.
- 1658 SILVA, E. N.; ANDREATTI FILHO, R..L. Probióticos e prebióticos na avicultura. **II**
1659 **Simpósio de Sanidade Avícola**, v. 2, n. 0, p. 45–55, 2000.

- 1660 SILVA, M. N. **Hematologia Veterinária**. Pará:Assessoria de Educação a Distância
1661 (AEDi), 2017. p. 58.
- 1662 SOCCOL, C. R. et al. The potential of probiotics: A review. **Food Technology and**
1663 **Biotechnology**, v. 48, n. 4, p. 413–434, 2010.
- 1664 SOHAIL, M. U. et al. Effect of supplementation of prebiotic mannan-oligosaccharides
1665 and probiotic mixture on growth performance of broilers subjected to chronic heat
1666 stress. **Poultry Science**, v. 91, n. 9, p. 2235–2240, 2012.
- 1667 SOKALE, A. O. et al. Effect of *Bacillus subtilis* DSM 32315 on the intestinal structural
1668 integrity and growth performance of broiler chickens under necrotic enteritis challenge.
1669 **Poultry Science**, v. 98, n. 11, p. 5392–5400, 2019.
- 1670 STOKSTAD, E. L.; JUKES, T. H. The multiple nature of the animal protein factor. **The**
1671 **Journal of biological chemistry**, v. 180, n. 2, p. 647–654, 1949.
- 1672 SUMI, C. D. et al. Antimicrobial peptides of the genus *Bacillus*: A new era for
1673 antibiotics. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 61, n. 2, p. 93–103, 2015.
- 1674 SWAIN, B. et al. Effect of probiotic and yeast supplementation on performance, egg
1675 quality characteristics and economics of production in Vanaraja layers. **Indian Journal**
1676 **of Poultry Science**, v. 46, n. 3, p. 313–315, 2011.
- 1677 SWANSON, K. S. et al. The International Scientific Association for probiotics and
1678 prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics.
1679 **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 17, n. 11, p. 687–701, 2020.
- 1680 SWEENEY, M. T. et al. Applying definitions for multidrug resistance, extensive drug
1681 resistance and pandrug resistance to clinically significant livestock and companion
1682 animal bacterial pathogens. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 6, p.
1683 1460–1463, 2018.
- 1684 TABASCO, R. et al. *Lactobacillus acidophilus* La-5 increases lactacin B production
1685 when it senses live target bacteria. **International Journal of Food Microbiology**, v.
1686 132, n. 2–3, p. 109–116, 2009.
- 1687 TANG, S. G. H. et al. Performance, biochemical and haematological responses, and
1688 relative organ weights of laying hens fed diets supplemented with prebiotic, probiotic
1689 and synbiotic. **BMC Veterinary Research**, v. 13, n. 1, p. 248, 2017.
- 1690 TANNOCK, G. W. et al. Analysis of the fecal microflora of human subjects consuming
1691 a probiotic product containing *Lactobacillus rhamnosus* DR20. **Applied and**
1692 **Environmental Microbiology**, v. 66, n. 6, p. 2578–2588, 2000.
- 1693 TENG, P. Y.; KIM, W. K. Review: Roles of prebiotics in intestinal ecosystem of
1694 broilers. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 5, n. OCT, p. 1–18, 2018.
- 1695 THEMA, K. et al. Evaluating alternatives to zinc-bacitracin antibiotic growth promoter
1696 in broilers: Physiological and meat quality responses. **Animals**, v. 9, n. 12, 2019.
- 1697 THRELFALL, E. J. et al. The emergence and spread of antibiotic resistance in food-
1698 borne bacteria. **International Journal of Food Microbiology**, v. 62, n. 1–2, p. 1–5,
1699 2000.
- 1700 TIWARI, G. et al. Promising future of probiotics for human health: Current scenario.
1701 **Chronicles of Young Scientists**, v. 3, n. 1, p. 17, 2012.

- 1702 TOLEDO, G. S. P. et al. Desempenho de frangos de corte alimentados com dietas
1703 contendo antibiótico e/ou fitoterápico como promotores, adicionados isoladamente ou
1704 associados. **Ciencia Rural**, v. 37, n. 6, p. 1760–1764, 2007.
- 1705 VAN GOOR, A. et al. Microbiome and biological blood marker changes in hens at
1706 different laying stages in conventional and cage free housings. **Poultry Science**, v. 99,
1707 n. 5, p. 2362–2374, 2020.
- 1708 WALES, A. D.; ALLEN, V. M.; DAVIES, R. H. Chemical treatment of animal feed
1709 and water for the control of *Salmonella*. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 7, n. 1,
1710 p. 3–15, 2010.
- 1711 WANG, J. et al. Differential analysis of gut microbiota and the effect of dietary
1712 *Enterococcus faecium* supplementation in broiler breeders with high or low laying
1713 performance. **Poultry Science**, v. 100, n. 2, p. 1109–1119, 2021.
- 1714 WHO. The medical impact of antimicrobial use in food animals. **World Health**
1715 **Organization**, p. 24, 7 abr. 1997.
- 1716 WIAĘTKIEWICZ, S.; ARCZEWSKA-WŁOSEK, A.; JÓZEFIAK, D.
1717 Immunomodulatory efficacy of yeast cell products in poultry: A current review.
1718 **World's Poultry Science Journal**, v. 70, n. 1, p. 57–68, 2014.
- 1719 XU, C.-L. et al. Effects of a dried *Bacillus subtilis* culture on egg quality. **Poultry**
1720 **Science**, v. 85, n. 2, p. 364–368, 2006.
- 1721 YADAV, S.; JHA, R. Strategies to modulate the intestinal microbiota and their effects
1722 on nutrient utilization, performance, and health of poultry. **Journal of Animal Science**
1723 **and Biotechnology**, v. 10, n. 1, p. 1–11, 2019.
- 1724 ZHANG, S. et al. Effect of dietary β -1,3-glucan supplementation and heat stress on
1725 growth performance, nutrient digestibility, meat quality, organ weight, ileum
1726 microbiota, and immunity in broilers. **Poultry Science**, v. 99, n. 10, p. 4969–4977,
1727 2020.
- 1728 ZHANG, S. et al. Dietary supplementation with *Bacillus subtilis* promotes growth
1729 performance of broilers by altering the dominant microbial community. **Poultry**
1730 **Science**, p. 100935, 2021.
- 1731 ZHAO, X.; KUIPERS, O. P. Identification and classification of known and putative
1732 antimicrobial compounds produced by a wide variety of Bacillales species. **BMC**
1733 **Genomics**, v. 17, n. 1, p. 1–18, 2016.
- 1734 ZHENG, J. et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel
1735 genera, emended description of the genus *Lactobacillus beijerinck* 1901, and union of
1736 *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. **International Journal of Systematic and**
1737 **Evolutionary Microbiology**, v. 70, n. 4, p. 2782–2858, 2020.