

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO LATO SENSU CIÊNCIAS AVIÁRIAS**

PRISCILA DE CASTRO ALMEIDA

**PROMOTORES DE CRESCIMENTO NA AVICULTURA DE CORTE: IMPLICAÇÕES
SOBRE O BANIMENTO DO USO DE ANTIMICROBIANOS NA RAÇÃO**

**UBERLÂNDIA
2022**

PRISCILA DE CASTRO ALMEIDA

**PROMOTORES DE CRESCIMENTO NA AVICULTURA DE CORTE: IMPLICAÇÕES
SOBRE O BANIMENTO DO USO DE ANTIMICROBIANOS NA RAÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Pós-Graduação Lato Sensu Ciências Avícolas, da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, da Universidade Federal de Uberlândia, como exigência parcial para obtenção do título de Especialista em Ciências Avícolas.

Área de concentração: Ciências Avícolas
Orientador(a): Profa. Dra. Nair Massako Katayama Ito

UBERLÂNDIA
2022

Dedico este trabalho à Deus e minha família.

Esse trabalho foi escrito conforme normas da Revista Veterinária Notícias

Resumo

A retirada dos aditivos antimicrobianos na ração como promotores de crescimento é um tema de relevância, pois representam risco relacionado ao desenvolvimento de bactérias resistentes que impactam na saúde humana. A tendência para banimento dos aditivos promotores de crescimento (APCs) tende a aumentar nos países desenvolvidos e a introdução de novas estratégias que minimizem os impactos negativos sobre o desempenho e a saúde das aves é necessária. Dessa forma, objetivou-se uma revisão sobre o uso de antimicrobianos, mecanismos de ação e resistência e impactos no desempenho e retirada, assim como alternativas para uso nos sistemas de produção.

Palavras chave: Aditivos, saúde intestinal, desempenho.

Abstract

The removal of antimicrobial additives in the feed as growth promoters in poultry farming is a relevant topic, once, they represent a risk related to the development of bacteria resistance, which may impact on human health. The trend towards banning AGPs tends to increase in developed countries and the introduction of new strategies that minimize the negative impacts on the performance and health of birds is required. This study aimed to review the use of antimicrobials, mechanism of action and resistance and impacts on performance and withdrawal, as well as alternatives to poultry production

Keywords: Additives, gut health, performance.

1. Introdução

A Nutrição, genética, manejo e uso de aditivos *in feed* contribuiu significativamente com a rentabilidade econômica de frangos de corte, e hoje após o banimento dos promotores na avicultura existe uma pressão relacionada com a segurança alimentar relativa a resíduos de terapêuticos. Entre esses desafios destaca-se os antimicrobianos como profiláticos e terapêuticos na ração.

Os antibacterianos podem ser utilizados em subdose para promover ganho de peso, ou como metafilático ou curativo. São moléculas com potencial bactericida ou bacteriostático que inibem ou são letais para bactérias que causam doença infecciosa provocando pouca ou nenhuma lesão.

Desde a introdução de antimicrobianos na veterinária, a saúde e a produtividade animal têm melhorado expressivamente. Essas substâncias compõem os aditivos também chamados de promotores de crescimento e atuam através da parede celular, membrana celular, síntese de ácido nucleico e síntese protéica (SILVA, 2000).

A introdução dos antibióticos como aditivos *in feed* deu início em 1950, apresentando benefícios principalmente sobre o ganho de peso, conversão alimentar e redução na mortalidade. Esses benefícios ocorreram devido à exclusão de bactérias que competem por nutrientes ou lesam o intestino (Santos et al., 2005). Seu uso indiscriminado exerce risco para saúde humana devido ao desenvolvimento de bactérias resistentes (MENTEN & LODDI, 2003).

Neste contexto, é importante ainda considerar os aspectos econômicos decorrentes da retirada dos APCs Após proibição do uso de APCs nos animais destinados ao consumo humano pela União Européia em 2006, observou-se redução nos índices de desempenho das aves e aumentos nos custos de produção. Por análise de mais de 150 estudos se concluiu que houve redução de 1,91% no ganho de peso, piora de 3,65% na conversão alimentar na Europa e neste cenário, \$ 213 milhões de perdas anuais (CARDINAL et al., 2019).

Substitutivos aos antimicrobianos que não deixem resíduos e que garantam o bom desempenho das aves e a segurança alimentar estão sendo avaliados, como moléculas antimicrobianas de uso exclusivo animal, entre outras alternativas como probióticos, prebióticos, simbióticos e aditivos fitogênicos, que não interfiram com o desenvolvimento da flora bacteriana (SANTOS et al., 2005) sem provocar resistência, melhorando o desempenho dos animais e entregando bom custo/benefício.

1-a) Microbiota intestinal das aves

A microbiota se refere a uma população de microrganismos que colonizam um determinado local. A quantidade e a composição da microbiota intestinal dependem da idade, meio ambiente, dieta e segmento intestinal. O termo microbioma, por outro lado, indica a totalidade do patrimônio genético que a microbiota

possui, ou seja, os genes que esta é capaz de expressar. O microbioma se refere não apenas à microbiota, mas também aos genes, genomas e produtos gênicos (hospedeiro, metabólitos da microbiota e proteínas) encontrados no ambiente local.

A microbiota intestinal das aves é composta por diversas espécies de microrganismos, principalmente bactérias que exercem influência sobre a bioquímica, fisiologia, imunologia e resistência do hospedeiro. Além das bactérias, as leveduras, os fungos, os protozoários e os vírus também podem compor esse microbiota. A composição da microbiota é afetada pelas bactérias presentes no intestino e pelos microrganismos naturais do ambiente (YIN et al., 2010).

De modo geral, o intestino delgado é colonizado por bactérias microaerófilas facultativas, que são os *Lactobacillus spp* (70%), *Clostridium spp* (11%), *Streptococcus spp* (6,5 %) e *Enterococcus spp* (6,5%). O ceco por sua vez, é colonizado por bactérias anaeróbicas obrigatórias, que são *Clostridium spp* e (65%), *Fusobacterium* (14%), *Bacteroides* (5%) e bactérias microaerófilas facultativas tais como *Lactobacillus spp* (8%) e *Streptococcus spp* e *Enterococcus spp* PEDROSO, 2011).

A microbiota estimula a produção de mucina, que serve como barreira de mucosa impedindo a bactéria de alcançar o epitélio, modula a expressão de genes envolvidos em funções como absorção, metabolismo e maturação de células epiteliais. A microbiota é um componente do sistema de defesa inato, porque impede a proliferação de microrganismos patogênicos ocupando os pontos de adesão nos enterócitos e/ou competindo por nutrientes induzindo a liberação de defensinas e lisosinas pelas células do intestino (ZOCCO et al., 2007).

1-b) Fatores de interferencia na microbiota

O equilíbrio da microbiota pode ser afetado por diversos fatores, tais como más condições higiênicas e sanitárias da criação, estresse, alimentação inadequada, intoxicação e enfermidade concomitante, podem desencadear o aumento da proliferação bacteriana que podem competir por nutrientes da própria ave. Um dos fatores que contribui para o desequilíbrio da flora bacteriana dos frangos de corte é a coccidiose. A coccidiose é uma doença parasitária provocada por protozoários do genero *Eimeria*, parasitas intracelulares obrigatórios, dentre eles sete espécies com capacidade de infectar as galinhas: *E. acervulina*, *E. brunetti*, *E. maxima*, *E. mitis*, *E. necatrix*, *E. praecox*, e *E. tenella*. Essa doença promove a disbiose intestinal, assim como outros fatores (manejo, ambiência, fatores nutricionais, etc.). Com o desequilíbrio do microbiota, há uma predisposição a quadros de enterites bacterianas como a enterite necrótica causada pelo *Clostridium perfringens* e as disbacterioses (enterites não específicas), comprometendo a saúde intestinal e desempenho da ave (MCDUGALD et al., 2019).

O desequilíbrio da composição da microbiota pode estar relacionado com aumento da proliferação de bactérias que compete com os nutrientes da ave, e induzir processos inflamatórios resultando em espessamento da parede intestinal, conseqüentemente reduzindo absorção ou produzir metabólitos tóxicos que necrosam os enterócitos ou aumentam a motilidade intestinal (peristalse).

Um dos fatores que contribuem para a ocorrência de bactérias nocivas está relacionado às condições da cama dos aviários, como a composição do material utilizado, o grau de compactação, número de vezes de reuso da cama, a presença de parasitas ou organismos patogênicos, que podem promover alterações morfológicas, fisiológicas e imunológicas nas aves (ITO et al., 2020). As bactérias nocivas, pode aumentar o turnover das células epiteliais, e possibilitam a translocação bacteriana e liberam exotoxinas para outros órgãos, levando a septicemia.

2. Antimicrobianos

Os antimicrobianos in feed favorecem o ganho de peso pois inibem o crescimento de bactérias que secretam substâncias tóxicas que prejudicam a absorção de nutrientes, com isso a necessidade do recrutamento de células imunes para o intestino é reduzida e conseqüentemente, o organismos animal não vai desviar energia para manutenção da integridade intestinal através da inflamação da mucosa, e sim para produzir proteína, melhorando o desempenho da ave (PANDOLFI et al., 2021).

Os antibacterianos podem ser classificados em: antibióticos produzidos por meio de fermentação de fungos ou produtos químicos sintéticos e semissintéticos (ex. Sulfonamidas), que possuem ação bactericida ou bacteriostática e são, dependendo da dose e das propriedades biológicas do organismo, de amplo ou estreito espectro (contra bactérias anaeróbias e aeróbias, gram positivas ou negativas). Os antimicrobianos atuam sobre o desenvolvimento bacteriano inibindo a síntese da parede celular, inibindo a síntese de proteínas, desestabilizando a membrana celular bacteriana, interferindo com a síntese de ácido nucleico, e inibindo a síntese de folato (Nogueira et al., 2016).

Em 1998, a Organização Mundial de Saúde (OMS), recomendou o uso prudente e racional dos antimicrobianos na pecuária e na avicultura mediante padronização de uso e prescrição de um médico veterinário, avaliação para resistência bacteriana e de resíduos na carne e no meio ambiente e limitar o uso como promotor de crescimento. Em 2002 o National Commitee for Clinical Laboratory Standarts padronizou os termos a serem aplicados para o uso de antimicrobianos (químicos e antibióticos) em produção animal (Phillips et al., 2004).

- **Terapia:** administração em dose terapêutica por via oral (água ou ração) ou parenteral, para um grupo de animal ou um lote doente ou com mortalidade acima do padrão, na intenção de controlar a doença.

- **Metafilaxia:** Tratamento de um lote é tratado porque alguns animais apresentam sintomas clínicos, com doses terapêuticas de um produto, via água ou ração, por um determinado tempo.
- **Prevenção/profilaxia:** administração de um antimicrobiano, em dose terapêutica na água ou na ração, a um rebanho/lote ou animal saudável sob risco de desafio, antes do início da doença ou antes de se ter um diagnóstico microbiológico.
- **Antibiótico promotor de crescimento (APC):** administração contínua de um antimicrobiano em doses sub-terapêuticas na ração com a finalidade de melhorar o ganho de peso e eficiência alimentar do rebanho/lote.

Os antibióticos são fundamentais para controlar as doenças provocadas por bactérias além de aumentar a produtividade porém, seu uso indiscriminado como preventivo e promotor, foi um dos fatores para emergência de bactérias multirresistentes para inúmeras moléculas.

Um antibacteriano deve ser prescrito considerando-se o espectro de ação da molécula, farmacocinética (biodisponibilidade após administração na água ou na ração) e farmacodinâmica (distribuição sérica e tissular do terapêutico após administração), e quando utilizado para tratamento, deve cessar de forma rápida sem deixar, ou deixando mínimos efeitos colaterais.

Para potencializar a erradicação do patógeno e diminuir o risco de seleção de bactérias resistentes, é necessário manter uma relação elevada AUC/MIC (AUC = Concentração plasmática versus tempo; MIC = concentração inibitória mínima) por um tempo suficiente para eliminar a infecção e evitar efeitos colaterais. O uso de doses baixas, seleciona bactérias que tem um MIC elevado e favorece o surgimento de bactérias resistentes (Phillips et al., 2004).

2-a) Antibióticos promotores de crescimento (APCs)

Os antibióticos foram introduzidos como aditivos *in feed* para suínos, vacas e frangos de corte (Anderson et al., 2007), com a finalidade de promover o ganho de peso, pois acreditava-se que a microbiota intestinal competia com o hospedeiro por nutrientes, comprometendo a digestão e absorção de gorduras por meio de inativação dos sais biliares, interferindo na absorção de nutrientes devido a inflamação da mucosa e aumento do *turnover* celular.

SOARES (1996) concluiu que um aditivo *in feed* ideal deve proporcionar um aumento na eficiência das aves, possuir custo/benefício, não impactar drasticamente na flora intestinal, atuar exclusivamente no intestino, não possuir resistência cruzada com outros antibióticos (principalmente os de uso na terapêutica humana) e não deixar resíduos na carcaça dos animais após sua retirada. Este mesmo autor ainda menciona que os aditivos *in feed* proporcionam redução de bactérias aderidas à mucosa do intestino e redução na

produção de toxinas, com isto, ocorre uma diminuição de células inflamatórias na parede intestinal e menor turnover celular.

O conceito de que os APCs são importantes para controlar bactérias que induzem inflamação no intestino, tais como *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *E. coli*, etc, conduziu à prática, hoje banida, de uso sistemático na ração, de um antibiótico contra bactérias Gram positivas e Gram negativas.

O uso indiscriminado de antibióticos, ao longo dos anos contribuiu para o surgimento de bactérias resistentes deixando resíduos antimicrobianos que representam risco à saúde humana pois podem interferir com a microbiota intestinal de humanos e exercer uma pressão de seleção de bactérias não susceptíveis aos antimicrobianos (Phillips et al., 2004).

Na busca da origem da resistência destes microorganismos, sugeriu-se que uma parcela relevante da resistência a antibióticos ocorra devido ao uso imprudente na medicina humana (WHO, 1997), mas que o uso como promotores de crescimento na produção animal, seria uma das causas (Phillips et al., 2004).

Na intenção de reduzir a probabilidade de resistência, em 2006 União Européia proibiu o uso de antibióticos como promotores de crescimento nos animais destinados ao consumo humano, permitindo seu uso apenas para o tratamento de enfermidades específicas.

A avoparcina (Barrow, 1992), nitrovin, tilosina, flavomicina e lincomicina (Smith & Tucker, 1980) aumentam a taxa de excreção de *Salmonella*, e o flavofosfoliposol aumenta a excreção de *Enterococcus*. Na Dinamarca, depois do banimento de APCs em 1998, houve uma diminuição significativa da prevalência de *Salmonella* em frangos e suínos (Tayeri et al., 2018).

Os antimicrobianos exercem pressão de seleção na microbiota através da proliferação de bactérias com resistência intrínseca ou natural devido a exclusão de bactérias susceptíveis. Não é bem elucidado o mecanismo de ação dos promotores de crescimento sobre a microbiota, mas pode-se dizer que um antimicrobiano ativo para bactérias Gram positivas possa favorecer a proliferação de bactérias Gram negativas, e vice-versa, além disso, as bactérias Gram positivas que não têm parede como os *Tenericutes*, ou que perdem a parede e persistem na forma L, são resistentes aos antibióticos beta lactâmicos como a penicilina (Prescott et al., 2000).

Levando em consideração o mecanismo de ação dos antimicrobianos na microbiota gastrintestinal e a contribuição de certos componentes da comunidade microbiana na exclusão competitiva, pode-se conjecturar qual será o táxon com resistência natural que será dominante no trato gastrintestinal após o uso de um antibiótico. A proliferação dominante de bactérias patogênicas com resistência intrínseca ao antimicrobiano no microbioma gastrintestinal, também pode ser favorecida pela eliminação de simbiontes que contribuem com exclusão competitiva e/ou que estimulam a produção de anticorpos naturais e específicos contra padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) (JO et al., 2004).

Os antibióticos promotores de crescimento não interferem significativamente com a abundância de unidades taxonômicas operacionais (OTUs) na microbiota, mas causam mudanças significativas na abundância de gêneros de bactérias Gram positivas e negativas no microbioma. Os APCs melhoram o desempenho, mas podem interferir com a multiplicação de bactérias que contribuem para indução de imunidade cruzada contra bactérias de interesse em saúde pública (Costa et al., 2017; SHANG et al., 2018), impacta o desenvolvimento do microbiota (Gao et al., 2017) e aumentam o resistoma (Xiong et al., 2018).

A maioria dos APCs, inclusive a colistina que tem espectro de ação contra bactérias Gram negativas, tem atividade antimicrobiana sobre *Lactobacillus* que é utilizado como probiótico (Crisol-Martiney et al., 2017). A tilosina modula a proliferação de *Cl. perfringens* porque diminui a diversidade microbiológica do microbiota, em particular de bactérias mucolíticas que destroem a barreira de muco e não interfere com a proliferação de *Lactobacillus gasseri* e *L. pontis* no jejuno e íleo de frangos de corte, que produzem bacteriocinas e competem com nutrientes limitantes (Collier et al., 2003). A avilamicina interfere pouco com a microbiota (Crisol-Martinez, 2017; Costa et al., 2017), aumenta a quantidade de OTUs para *Clostridium*, que apesar de ser patogênico, a sua existência não é o suficiente para desencadear toxicidade ao organismo (GEORGES et al., 2019), além disso, a molécula possui um bom espectro de ação sobre *Cl. perfringens* (Buttaye et al., 2003), espécie responsável por desencadear as enterites necróticas, o que provoca grande impacto na saúde e desempenho da ave (Van der Sluis, 2000). A enramicina diminui a quantidade de *Firmicutes* não classificados, *Clostridium* XI (ex. *Clostridium*, *Eubactéria*, *Peptoestreptococaceae*) e aumenta a abundância de *Anaerospobacter* e *Clostridium* XIVb (Costa et al., 2017).

A bacitracina de zinco é um antibiótico que inibe a síntese de peptidoglicanos da parede e interfere com os processos celulares das bactérias Gram positivas (Butaye et al., 2003). A bacitracina de zinco diminui nas idades iniciais, a expressão de IFN- γ , β -defensina, TLR-4, IL-4 e de IL-10 no íleo e aumenta na fase final a concentração de *Salmonella ssp* e *Campylobacter* (SHANG et al., 2018).

Mesmo depois de ter sido vetada para uso animal há quase 20 anos devido à emergência de *Enterococcus* portadores de genes de resistência para vancomicina, ainda se detecta genes de resistência para avoparcina no microbioma intestinal dos frangos de corte da Europa (Sergeant et al., 2014), na Dinamarca, foi isolado da carne de frango *Enterococcus faecium* com gene de resistência para vancomicina (Leinweber et al., 2018).

2-b) Benefícios dos promotores

É de conhecimento geral que a criação industrial impõe as aves permanentemente à diferentes desafios, além disso, outros fatores como qualidade da dieta, estresse, doenças e a idade dos animais

culminam na alteração dos índices morfométricos, interferindo na fisiologia e, portanto, na digestão e absorção de nutrientes a nível intestinal (LOPES, 2008).

Os antibióticos são amplamente aplicados na avicultura, em doses subterapêuticas, gerando grandes benefícios na produção animal, principalmente por melhorar o ganho em peso, a conversão alimentar e reduzir a mortalidade (FLEMMING, 2005; LORENÇON et al., 2007). Levando em consideração que a ração representa entre 70 a 80% do custo de produção, a integridade dos mecanismos fisiológicos de digestão e absorção dos nutrientes, isto é, a integridade das células epiteliais da mucosa, assegura o bom desempenho das aves, e o uso de promotores auxilia nesta diminuição de custos (FURLAN et al., 2004). Outros benefícios referem-se à propriedade catalítica de promover o equilíbrio da microbiota do trato digestivo e reduzir o pH facilitando a digestão, diminuindo a proliferação de microrganismos indesejáveis no estômago e intestino (MAPA, 2004).

Santos et al. (2005) verificaram que os aditivos influenciaram positivamente o rendimento de carcaça, cortes e gordura abdominal, sendo que os machos apresentaram melhores resultados de peso ao abate e rendimento de coxa, em relação às fêmeas. Nesse mesmo estudo, os autores pontuaram que as mudanças ocorridas na microbiota intestinal podem ter contribuído para uma sobrevivência estável de microrganismos no ecossistema intestinal, proporcionando benefícios ao hospedeiro, sem comprometer o desempenho e características de carcaça, no período de 1 a 42 dias de idade.

3. Mecanismos de resistência

Os promotores de crescimento são doses subterapêuticas de antimicrobianos incorporadas nas rações. A restrições para uso de APCs tem sido crescente porque ao longo dos anos tem se observado um aumento significativo de bactérias multirresistentes ou “superbactérias” (Sergeant et al., 2014; Brown et al., 2017).

A resistência antimicrobiana é um problema com graves implicações clínicas, pois novos agentes antimicrobianos devem ser desenvolvidos e são sempre mais caros e muitas vezes mais tóxicos que os utilizados anteriormente nos tratamentos das infecções (PADILHA, 2000).

Existem dois mecanismos que tornam as bactérias resistentes aos antimicrobianos: mutação cromossomal ou transferência horizontal de genes de resistência. A mutação cromossomal geralmente se desenvolve de forma espontânea na ausência do antibacteriano, por transferência horizontal de genes, ou na presença de doses subterapêuticas, por mudança gradual da sequência de nucleotídeos no DNA que resulta em mudanças estruturais na parede da bactéria. (Prescott et al., 2000).

A resistência adquirida por transferência horizontal de genes é mais frequente que a induzida por mutação, além de mais importante do ponto de vista epidemiológico, porque ocorre com bactérias

patogênicas e comensais e favorece o desenvolvimento de bactérias multirresistentes a antibióticos, porque as bactérias com genes de resistência persistem no hospedeiro e no ambiente, na ausência de seleção antibiótica, e atuam como reservatórios de genes que podem ser transferidos para outras bactérias (Prescott et al., 2000). Os genes de resistência podem se mover do cromossomo para o citosol das bactérias, porque as células bacterianas não têm membrana nuclear, e se propagar para outras bactérias da comunidade, através de bacteriófagos, plasmídeos, conjugação mediada por transposon ou por simples transformação. A resistência adquirida por transformação ocorre por transferência de gene, porque o DNA que não está associado e protegido com proteína ou lipídeos ou moléculas, passa de uma célula para outra, geralmente do mesmo gênero, gerando novas formas de resistência (Prescott et al., 2000).

As bactérias resistentes geralmente são geradas por transferência horizontal e conjugação de plasmídios em que os genes de resistência ocorrem dentro de elementos genéticos móveis denominados de transpozons e integrons. O transposon pode recombinar aleatoriamente com outros plasmídeos ou com o cromossomo de vários gêneros de bactérias ou de bacteriófagos existentes no ecossistema. O integron é um sistema recombinante ponto específico com gene *intl* para integrase e uma recombinase que insere e remove pequenas porções de DNA que codificam genes de resistência. Cada integron pode ter até 7 genes de resistência. As bactérias aeróbicas Gram positivas (*Aerococcus*, *Brevibactéria*, *Staphylococcus* e *Corynebacterium*) que compreendem > 85% do microbioma da cama, são importantes reservatórios de integrons de resistência para antibióticos da classe 1, *intl1*, porque são mais abundantes que as *Enterobacteriaceae* que compreendem menos que 2% do ecossistema. Um plasmídio de multirresistência pode ser transferido para bactérias do mesmo gênero e gêneros distintos, por exemplo, da *Salmonella* para *E. coli* comensal e vice-versa (Prescott et al., 2000).

3- a) Pressão seletiva

A emergência de bactérias resistentes causadoras de infecções está relacionada ao uso de antimicrobianos que exercem a denominada “pressão seletiva” na população bacteriana, representada pela eliminação das susceptíveis, selecionando as mutantes; além de representar uma preocupação clínica, também se torna um problema ambiental (Paphitou, 2013). Assim, como parte da adaptação à era dos antibióticos, as bactérias têm evoluído em resposta a pressão seletiva imposta pela profilaxia e tratamento de infecções humanas e veterinárias. A pressão seletiva associada aos mecanismos bacterianos de evolução genética implica na aquisição de resistência aos antimicrobianos. A resistência representa uma resposta natural ao estresse causado pela presença de antibióticos e a pressão seletiva é basicamente: o antibiótico, que inibe o crescimento de microrganismos sensíveis e seleciona os resistentes; e os determinantes genéticos de resistência nos microrganismos selecionados (RICE, 2008).

Classicamente, a aquisição de resistência era atribuída às mutações espontâneas ou adaptativas, ocorrendo por erros de replicação e de reparo do DNA. Ambos em decorrência da seleção de mutantes pré-existentes, no entanto, sabe-se que o processo é mais frequentemente associado aos elementos genéticos adquiridos no ambiente (ilhas genômicas, transposons, plasmídeos, integrons e bacteriófagos) e não às mutações (GIEDRAITIENE et al, 2011).

4- Legislação

Todos antimicrobianos, antiprotozoários e antibacterianos, quando utilizados como aditivos alimentares continuamente modificam a flora intestinal, e favorecem seleção de bactérias com resistência intrínseca e com genes de resistência múltipla de importância em saúde pública. No microbioma do intestino de frangos de corte, foram detectados 161 genes de resistência para bacitracina de zinco (Sergeant et al., 2014), principalmente em *Clostridium perfringens*, *E. faecium*, *E. faecalis* e *Lactobacillus* (Buttaye et al., 2003).

Nesse contexto, e baseado nas recomendações dos organismos internacionais de referência, o MAPA, por meio do Departamento de Saúde Animal (DSA/SDA), restringiu ao longo dos últimos anos a autorização de diversos antimicrobianos com finalidade de aditivos melhoradores de desempenho. Essas restrições se iniciaram com a proibição do uso da avoparcina como aditivo na alimentação animal a partir de 1998. Os APCs foram vetados na Comunidade Européia (Buttaye et al., 2003), porque foram associados com emergência de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), muito resistentes a antibióticos β -lactâmicos, eritromicina, clindamicina, tetraciclina e aminoglicosídeos.

Entre outras proibições de substâncias com finalidade de promotores de crescimento pode-se citar os ativos à base de arsenicais e antimoniais proibidos desde 2002; os anfenicóis, tetraciclina, beta-lactâmicos (benzilpenicilâmicos e cefalosporinas), quinolonas e sulfonamidas sistêmicas que são de uso exclusivo em produtos antimicrobianos de uso veterinário, sendo vetada a sua utilização como aditivos melhoradores de desempenho ou como conservante de alimento para animais desde 2009; importação, fabricação e uso da espiramicina e eritromicina desde 2012; proibição da importação e fabricação do sulfato de colistina como melhorador desde 2016; e recentemente em 2020 foi proibido a importação, fabricação e comercialização e uso de aditivos melhoradores de desempenho que contenham tilosina, lincomicina e tiamulina (MAPA, 2004). Outras proibições podem ser consultadas no site do ministério da agricultura pecuária e abastecimento.

O uso de APCs com espectro de ação contra Gram positivos, embasado na eficácia *in vitro* contra *Cl. perfringens* que é considerado patogênico para frangos, está sujeito à contestação por mapeamento molecular e estimativa da abundância de *Clostrídios* com propriedades probióticas, grau de perturbação do

microbioma, e sobretudo seleção de *Cl. perfringens* toxigênicos com resistência adquirida. A avilamicina que é uma mistura de oligossacárides produzidos pelo *Streptomyces viridochromogenes*, e possui um bom espectro de ação sobre *Cl. perfringens* (Buttaye et al., 2003), foi banida para uso como promotor de crescimento pela União Européia (1/1/2006), porque é estruturalmente similar a everninomicina e curamicina que são utilizados para tratamento de humanos infectados com *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Enterococcus*. Neste processo, foram incluídos também o flavofosfolipol, monensina e a salinomicina.

5- Alternativas aos antibióticos (CLASSIFICAÇÃO DOS APCs)

Com a pressão do mercado em relação a retirada dos antibióticos, é extremamente importante que alternativas sejam avaliadas, para que haja a manutenção da integridade intestinal e consequentemente um bom desempenho zootécnico. A competição entre os microrganismos benéficos e indesejáveis pode resultar em infecção intestinal, o que comprometeria a digestibilidade da ração, o desenvolvimento animal e ainda favorecer o aumento na mortalidade (SATO et. al., 2002; FURLAN et. al., 2004).

Criticamente importantes	Altamente importantes	Importantes	Não classificados
Aminoglicosídeos	Amdinopenicilinas	Aminociclitol	Aminocumarinos
Ansamicinas	Anfenicóis	Polipeptídeos cíclicos (bacitracina, enramicina)	Ortosomicinas / Avilamicina
Carbapenemo e outros penemos	Cefalosporinas (1ª e 2ª geração)	Nitrofurantoínas	Fosfoglicolipídeos (Bambermicina - flavomicina)
Cefalosporinas (3ª, 4ª e 5ª geração)*	Lincosamidas (lincomicina)	Nitroimidazoles	Poliéteres/ Ionóforos (monensina, narasina)
Glicopeptídeos*	Penicilinas (anti-estafilocócica)	Pleuromutilinas	Quinoxalinas
Glicilicilinas	Ácidos Pseudomônicos		
Lipopeptídeos	Riminoferazinas		
Macrolídeos e cetolídeos (tilosina)*	Antibacterianos esteróides		
Monobactâmicos	Estreptograminas (virginiamicina)		
Oxazolidinonas	Sulfonamidas		
Penicilinas	Sulfonas		
Derivados do ácido fósfônico	Tetraciclínas		
Polimixinas (colistina)*			
Quinolonas*			
Drogas para tuberculose e micobactérias			

*Classes priorizadas como criticamente importantes à medicina humana (HPCIA - Highest Priority Critically Important Antimicrobials).

Adaptado de WHO, 2016.

Em 2017, a OMS classificou os antibióticos de acordo com a importância de cada classe para medicina humana como criticamente importantes, altamente importantes, importantes e não classificados. Ao longo dos anos os principais mercados implementaram diferentes políticas e restrições aos antimicrobianos melhoradores de desempenho.

A OMS determinou recomendações a serem seguidas afim de promover o uso racional dos antimicrobianos (WHO, 2017).

“Recomendação 1: Uso geral de antimicrobianos

Recomendamos uma redução geral no uso de todas as classes de antimicrobianos clinicamente importantes para a medicina humana em animais produtores de alimentos.

Recomendação 2: Uso como promotor de crescimento

Recomendamos a restrição completa do uso de todas as classes de antimicrobianos clinicamente importantes para a medicina humana em animais produtores de alimentos, para promoção do crescimento.

Recomendação 3: Uso preventivo (na ausência de doença)

Recomendamos a restrição completa do uso de todas as classes de antimicrobianos clinicamente importantes para a medicina humana em animais produtores de alimentos para a prevenção de doenças infecciosas que ainda não foram diagnosticadas clinicamente.

Recomendação 4a: Uso terapêutico (na presença de doença)

Sugerimos que antimicrobianos classificados como de importância crítica para a medicina humana não devam ser utilizados para o controle da disseminação de uma doença infecciosa diagnosticada clinicamente e identificada dentro de um grupo de animais produtores de alimentos.

Recomendação 4b: Uso terapêutico (na presença de doença)

Sugerimos que os antimicrobianos classificados como de alta prioridade crítica para a medicina humana não devam ser utilizados no tratamento de animais produtores de alimentos com uma doença infecciosa diagnosticada clinicamente”.

Nesse contexto, a recomendação 2 respalda o uso de antimicrobianos de classe não compartilhada com humanos para uso como promotores, a exemplo disso temos a flavomicina, a avilamicina, os ionóforos (ex. monensina, narasina).

Em 2017, a Universidade Federal de Londrina (UEL), realizou um estudo independente com a finalidade de avaliar diferentes promotores sobre o desempenho zootécnico de frangos de corte. As dietas atendiam as exigências mínimas preconizadas por Rostagno et al. (2011) e foram formuladas a base de milho e farelo de soja. Foi utilizada cama de segundo lote, sendo que para aumentar o desafio sanitário, foi coletada amostra de cama em granja comercial e distribuída em todos os boxes experimentais. Os tratamentos experimentais foram: controle (sem antibióticos); bacitracina de zinco (55g/ton); enramicina (10g/ton); halquinol (30g/ton); virginamicina (16,5g/ton) e avilamicina (10g/ton). Os parâmetros avaliados foram: ganho de peso/ave, consumo de ração/ave, conversão alimentar, viabilidade criatória e índice de eficiência produtiva.

Os resultados de consumo de ração e viabilidade criatória não diferiram ($p>0,05$) entre si. A avilamicina proporcionou significativamente o melhor ganho de peso, enquanto que a enramicina, halquinol e virginamicina apresentaram ganhos reduzidos, e o tratamento controle e bacitracina de zinco não diferiram

dos demais tratamentos. Ao analisar a conversão alimentar, a avilamicina proporcionou a melhor conversão comparada aos demais tratamentos, e a bacitracina de zinco e o controle não diferiram dos demais tratamentos (Costa et al., 2017).

Observando estes resultados benéficos sobre o desempenho zootécnico, e levando em consideração que a avilamicina é pertencente ao grupo das ortosomicinas uma classe de antibióticos não compartilhados com a medicina humana, pode-se afirmar que essa molécula é uma alternativa viável como promotor de crescimento, uma vez que ainda é permitida para tal finalidade.

Em relação aos ionóforos, Dutra (2002) relatou que os mesmos são amplamente utilizados na indústria avícola como anticoccidianos. Atualmente, são usados: narasina, monensina sódica, maduramicina, senduramicina, salinomicina sódica e lasalocida sódica. Os ionóforos são compostos de poliéteres do ácido carboxílico, produzidos pela fermentação de cultura de microorganismo. O termo "ionóforo" significa transportador de íons. Quer dizer, o ionóforo que facilita a passagem de íons, principalmente o Na^+ , K^+ pelas membranas biológicas. A diferença na resposta celular aos ionóforos pode estar relacionada à atividade da bomba de sódio e potássio e sua afinidade relativa com vários íons inorgânicos e orgânicos.

Como as bactérias gram-positivas não possuem nenhuma parede externa protetora, os ionóforos penetram livremente em sua membrana plasmática e alteram a permeabilidade, promovendo trocas de íons entre os meios intra e extracelular que desestabilizam seu equilíbrio interno. Os ionóforos são considerados um tipo de antibiótico de classe não compartilhada com humanos, sendo que a monensina sódica e a narasina são, segundo a OMS, antibióticos “não classificados”, ou seja, podem ser usados como promotores de crescimento (WHO, 2017).

Os ionóforos geralmente possuem vários efeitos colaterais conhecidos em frangos incluindo a supressão na ingestão de água e efeitos anorexígenos. Vários estudos tem demonstrado que a monensina deprime especificamente a taxa de crescimento através da redução da ingestão de água/ração. (Metzler et al., 1987; Parsons & Baker, 1982; Damron et al., 1977). Um estudo mostrou que a narasina não apresentou impacto negativo no consumo alimentar ou crescimento e aumentou o ganho de peso e a eficiência alimentar das aves (Izquierdo et al., 1987).

A monensina tem a habilidade de formar complexos com os íons K^+ e Na^+ e torná-los solúveis em solventes orgânicos. Estes complexos têm a habilidade de atravessar as membranas de lipídios. Pela alteração da concentração dos íons de K^+ ele interfere no metabolismo e crescimento da coccídia provando sua destruição. A ação da monensina é basicamente impedir a evolução do trofozoíto de 1ª geração (Dutra 2002). Existem diferentes monensinas no mercado com 0 e 3 dias de retirada, .

A narasina é um anticoccidiano para prevenção da coccidiose causada por *Eimeria necatrix*, *Eimeria tenella*, *Eimeria acervulina*, *Eimeria brunetti*, *Eimeria mivati* e *Eimeria maxima* e também é

indicado na prevenção da Enterite Necrótica causada por *Clostridium perfringens*, uma vez que essa molécula possui, em bula, ação contra essa bactéria. Hughes e Heritage (2004) pressupuseram que o controle de *Cl. perfringens* contribua com melhoria de 1,5% no custo econômico. A narasina é uma molécula que apresenta zero dias de retirada e limite máximo de resíduos (LMR) estabelecidos nos principais mercados.

É de extrema importância ressaltar a escolha de programas anticoccidianos robustos que sejam altamente eficazes no controle da coccidiose, uma vez que a ocorrência dessa doença impacta negativamente no desempenho das aves (Kadykalo, S. 2017). Uma vez controlada a coccidiose, é esperado um equilíbrio do microbiota benéfica, e a manutenção de uma boa integridade intestinal reflete positivamente nos índices zootécnicos.

Entre outras alternativas podemos citar os probióticos, prebióticos, simbióticos e ácidos orgânicos, etc; que são favoráveis ao desenvolvimento de microrganismos benéficos do trato gastrointestinal (SANTOS et al., 2005).

6- Mapeamento molecular

O mapeamento molecular tem sido utilizado como uma técnica de auxílio no campo para conhecimento do microbioma a fim de entender a problemática sobre os genes de resistência para obtenção de medidas de controle na intenção de minimizar a disseminação de bactérias resistentes de importância na saúde pública.

Até recentemente, a microflora intestinal era analisada por métodos baseados em cultura e técnicas que exigiam o crescimento de organismos em meios seletivos particularmente para o conhecimento da microbiota. Essas técnicas além de demoradas, exigem meios seletivos específicos e podem apresentar contradição nos resultados (AMIT-ROMACH *et al.*, 2004).

Com o passar dos anos, a tecnologia permitiu o avanço de técnicas moleculares com o aperfeiçoamento de protocolos de extração, PCR (Polymerase Chain Reaction), e o uso de marcadores moleculares o que permite acesso direto ao DNA. A identificação desses marcadores moleculares possibilitou o estudo da diversidade genética, filogenia, mapeamento genético, dentre outras finalidades (Borges, 2021).

O desenvolvimento de técnicas moleculares tem permitido o avanço no conhecimento de como determinados genes influenciam características de interesse econômico. A seleção assistida por marcadores (MAS) é efetiva para avaliar características que não podem ser medidas diretamente ou de

alto custo, como a resistência a doenças, qualidade de carcaça e bem-estar animal por exemplo (LEDURN, 2001).

Através de sequenciamento de gene, um estudo objetivou avaliar a microbiota intestinal, respiratória e da cama de granjas comerciais de frango de corte *antibiotic free* buscando compreender sua relação com o desempenho. Os dados deste estudo indicaram que a microbiota traqueal reflete parcialmente as amostras do microbiota intestinal e da cama, e sugere um reflexo da exposição ao ambiente da cama e da seleção preferencial de micróbios desse ambiente com capacidade de colonização. Um achado comum na traquéia foi *L. aviarius*, que é um dos poucos lactobacilos que são anaeróbios estritos, portanto não se espera sua colonização na traqueia. Isso também permite o discernimento possível entre bactérias traqueais colonizadoras e transitórias com base na abundância relativa (JOHNSON et al., 2018).

Esse mesmo estudo ainda apontou vários patógenos respiratórios na traqueia que foram correlacionados negativamente com o desempenho, incluindo *Avibacterium*, *Bifidobacterium*, *Staphylococcus*, *Erysipelothrix*, *Gallibacterium* e *Ornithobacterium*. No momento da amostragem as aves não apresentaram quaisquer lesões ou outros sinais de doença clínica, e as mortalidades e condenações não diferiram entre os ciclos do lote. Isso ressalta a importância da investigação da presença desses patógenos no ambiente, pois sua presença pode provocar estresse subclínico ou disbiose e, impactar o desempenho das aves (JOHNSON et al., 2018). Dessa forma entende-se que existe uma relação direta da perda de desempenho oriunda não apenas de afecções intestinais, mas também respiratórias provocadas por bactérias que podem apresentar potencial patogênico através de um desequilíbrio da microbiota intestinal.

Através dos mapeamentos moleculares, pode-se obter um levantamento das comunidades bacterianas não apenas no organismo animal mas também do ambiente, permitindo abrangência de detalhes de forma fidedigna à realidade de um determinado local, concedendo ainda conhecimento sobre a diversidade de genes de resistência a antibióticos, o que contribui na tomada de ação sobre adoção de protocolos profiláticos ou na escolha de um aditivo melhorador de desempenho que não represente potencial risco à saúde humana.

7- Considerações finais

O uso responsável e prudente dos antimicrobianos nas aves, além de contribuir para eficiência do desempenho e bem-estar, é essencial para o controle e prevenção da resistência dos microrganismos aos antibióticos. Com a constante preocupação com as bactérias multirresistentes aos antimicrobianos de uso

na medicina humana, se faz necessário a busca por alternativas viáveis ao uso dos promotores de crescimento, uma vez que a tendência de retirada se torna cada vez mais comum em diferentes mercados. Técnicas moleculares contribuem para o conhecimento da flora intestinal e investigação de genes de resistência a antibióticos de classe compartilhada, contribuindo para a escolha de alternativas profiláticas e aditivos que garantam o bom desempenho das aves e a segurança alimentar como moléculas de uso exclusivo animal entre outras alternativas.

8- Referências Bibliográficas

1. AMIT-ROMACH, E.; SKLAN, D.; UNI, Z. Microflora Ecology of the Chicken Intestine Using 16S Ribosomal DNA Primers. **Poultry Science**, [S.L.], v. 83, n. 7, p. 1093-1098, jul. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/ps/83.7.1093>.
2. ANDERSON, J.C; A VOIGT, C; ARKIN, A.P. Environmental signal integration by a modular AND gate. **Molecular Systems Biology**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 133, jan. 2007. EMBO. <http://dx.doi.org/10.1038/msb4100173>.
3. BARROW P.A. (1992) Probiotics for chickens. In: **Probiotics**. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-011-2364-8_10.
4. BORGES, Alberto Alexandre de Sousa. INFORMAÇÃO GENÉTICA MOLECULAR EM POPULAÇÕES LOCALMENTE ADAPTADAS DE GALLUS GALLUS DOMESTICUS DA SUB- REGIÃO MEIONORTE DO BRASIL. 2021. 52 f. Tese (Doutorado) - Curso de Mestrado em Ciência Animal, Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2021.
5. BROWN, Kirsty; UWIERA, Richard R.; KALMOKOFF, Martin L.; BROOKS, Steve P.J.; INGLIS, G. Douglas. Antimicrobial growth promoter use in livestock: a requirement to understand their modes of action to develop effective alternatives. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [S.L.], v. 49, n. 1, p. 12-24, jan. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.08.006>.
6. BUTAYE, P; DEVRIESE, L.A.; HAESEBROUCK, F. Antimicrobial Growth Promoters Used in Animal Feed: effects of less well-known antibiotics on gram-positive bacteria. **Clinical Microbiology Reviews**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 175-188, abr. 2003. American Society for Microbiology <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.16.2.175-188.2003>.
7. CARDINAL, K.M; KIPPER, M; ANDRETTA, I; RIBEIRO, A.M.L. Withdrawal of antibiotic growth promoters from broiler diets: performance indexes and economic impact. **Poultry Science**, [S.L.], v. 98, n. 12, p. 6659-6667, dez. 2019. Elsevier BV <http://dx.doi.org/10.3382/ps/pez536>.

8. COSTA, M.C.; BESSEGATTO, J.A.; ALFIERI, A.A.; WEESE, J. S; B. FILHO, J.A.; OBA, A; Different antibiotic growth promoters induce specific changes in the cecal microbiota membership of broiler chicken. **Plos One**, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 342, 21 fev. 2017. Public Library of Science (PLoS) <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0171642>
9. CRISOL-MARTÍNEZ, E; STANLEY, D; GEIER, M.S.; HUGHES, R.J.; MOORE, R.J.. Understanding the mechanisms of zinc bacitracin and avilamycin on animal production: linking gut microbiota and growth performance in chickens. **Applied Microbiology And Biotechnology**, [S.L.], v. 101, n. 11, p. 4547-4559, 28 fev. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-017-8193-9>.
10. COLLIER, C. T.; SMIRICKY-TJARDES, M. R.; ALBIN, D. M.; WUBBEN, J. E.; GABERT, V. M.; DEPLANCKE, B.; BANE, D.; ANDERSON, D. B.; GASKINS, H. R. Molecular ecological analysis of porcine ileal microbiota responses to antimicrobial growth promoters¹. **Journal Of Animal Science**, [S.L.], v. 81, n. 12, p. 3035-3045, 1 dez. 2003. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.2527/2003.81123035x>.
11. DAMRON, BL, et. al; The Effect of Dietary Lasalocid or Monensin in the Presence of Roxarsone and Graded Methionine Levels on Broiler Performance and Processing Characteristics; **Poultry Science**, 1977; Volume 56 (5); p:1487-1491.
12. DUTRA, Maria Jose. INFLUÊNCIA DOS ANTICOCCIDIANOS IONÓFOROS SOBRE O GRAU DE UMIDADE NO MÚSCULO PEITORAL DE FRANGOS DE CORTE. 2002. 59 f. Curso de Mestrado em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2002.
13. FLEMMING, José Sidney. Utilização de leveduras, probióticos e monanolígossacarídeos (MOS) na alimentação de frangos de corte. 2005. 109 f. Tese de Doutorado em Tecnologia de Alimentos- Universidade Federal do Paraná, 2005.
14. FURLAN, R. L.; MACARI, M.; LUQUETTI, B. C. Como avaliar os efeitos do uso de prebióticos, probióticos e flora de exclusão competitiva. In: SIMPÓSIO TÉCNICO DE INCUBAÇÃO, MATRIZES DE CORTE E NUTRIÇÃO, 5., Santa Catarina, 2004. Anais... Santa Catarina, 2004.
15. GAO, P; MA, C; SUN, Z; WANG, L; HUANG, S; SU, X; XU, J; ZHANG, H. Feed-additive probiotics accelerate yet antibiotics delay intestinal microbiota maturation in broiler chicken. **Microbiome**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 5-91, 3 ago. 2017. Springer Science and Business Media LLC <http://dx.doi.org/10.1186/s40168-017-0315-1>
16. GEORGES, Samira Obeid; BERNARDO, Larissa Gomes; ANDRÉ, Maria Cláudia Dantas Porfirio Borges; CAMPOS, Maria Raquel Hidalgo; BORGES, Liana Jayme. Ecofisiologia microbiana e micro-organismos contaminantes de língua suína e de frango do tipo frescal. **Boletim do Centro**

- de Pesquisa de Processamento de Alimentos**, [S.L.], v. 36, n. 1, 9 maio 2019. Universidade Federal do Parana. <http://dx.doi.org/10.5380/bceppa.v36i1.41820>.
17. GIEDRAITIENÈ A; VITKAUSKIENÈ A; NAGINIENÈ R; PAVOLONIS A; Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. **Medicina (Kaunas)**. 2011;47(3):137-46. English, Lithuanian. PMID: 21822035.
 18. GIGUÈRE, S.; PRESCOTT, J. F.; BAGGOT, J. D.; WALKER, R. D.; DOWLING, P. M. **Terapia Antimicrobiana em Medicina Veterinária**. 4 ed, São Paulo:Ed. Roca, 2010. 683p.
 19. Hughes, P., & Heritage, J. (2004). Antibiotic growth-promoters in food animals. **FAO Animal Production and Health Paper**, (160).
 20. ITO, Nair Massako Katayama *et al.* Fisiopatologia do sistema digestório e anexos dos Galliformes. In: ANDREATTI FILHO, Raphael Lucio *et al.* **Doenças da Aves**. 3. ed. Campinas: Facta, 2020. Cap. 3. p. 295-337.
 21. IZQUIERDO, O.A. *et al.* "Lysine and Sulfur Amino Acid Utilization in *Eimeria acervulina*-Infected Chicks as Affected by Narasin" **Poultry Science** (1987) 66 (10): 1652-1659.
 22. DIBNER, J.J.; RICHARDS, J.D.. The Digestive System: challenges and opportunities. **Journal Of Applied Poultry Research**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 86-93, mar. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/japr/13.1.86>.
 23. JO, Y.W; IM, W.B; RHEE, J.K; SHIM, M.J; KIM, W.B; CHOI, E.C. Synthesis and antibacterial activity of oxazolidinones containing pyridine substituted with heteroaromatic ring. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 12, n. 22, p. 5909-5915, nov. 2004. Elsevier BV <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2004.08.025>
 24. JOHNSON, T.J; YOUMANS, B.P; NOLL, S; CARDONA, C; EVANS, N.P.; KARNEZOS, T. P; NGUNJIRI, J.M.; ABUNDO, M.C.; LEE, C.W. A Consistent and Predictable Commercial Broiler Chicken Bacterial Microbiota in Antibiotic-Free Production Displays Strong Correlations with Performance. **Applied And Environmental Microbiology**, [S.L.], v. 84, n. 12, 15 jun. 2018. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aem.00362-18>.
 25. KADYKALO, S; ROBERTS, T; THOMPSON, M; WILSON, J; LANG, M; ESPEISSE, O. The value of anticoccidials for sustainable global poultry production. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [S.L.], v. 51, n. 3, p. 304-310, mar. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.09.004>.
 26. LEDUR, M. C. Genoma do frango - Mapeamento de QTL. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA, 38., 2001, Piracicaba. Anais... Piracicaba: 2001.
 27. LEINWEBER, H; ALOTAIBI, S.M.I.; OVERBALLE-PETERSEN, S; HANSEN, F; HASMAN, H; BORTOLAIA, V; HAMMERUM, A.M.; INGMER, H. Vancomycin resistance in Enterococcus

- faecium isolated from Danish chicken meat is located on a pVEF4-like plasmid persisting in poultry for 18 years. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [S.L.], v. 52, n. 2, p. 283-286, ago. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.03.019>.
28. LOPES, Karina Ludovico Almeida Martinez. Suplementação de glutamina em dietas iniciais para frangos de corte. 2008, 12-13f e 30f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Universidade Federal Goiás/ Escola de Veterinária e Zootecnia, Goiás, 2008.
29. LORENÇON, L; NUNES R.V; POZZA P.C; POZZA M.S.S; APPELT M.D; SILVA W.T.M. Utilização de promotores de crescimento para frangos de corte em rações fareladas e peletizadas. *Acta Scientiarum. Animal Sciences* [on-line] 2007,. 29 (2):151-158. Acesso em 14 de Fevereiro de 2022. ISSN: 1806-2636. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=303126487010>
30. MCDOUGALD, L.R.; CERVANTES, H.M.; JENKINS, M.C.; HESS, M; BECKSTEAD, R. Protozoal Infections. **Diseases Of Poultry**, [S.L.], p. 1192-1254, 22 nov. 2019. Wiley <http://dx.doi.org/10.1002/9781119371199.ch28>.
31. MAPA. Ministério da Agricultura. **Instrução Normativa n.13, de 30 de Novembro de 2004**. Regulamento técnico sobre aditivos para produtos destinados à alimentação animal, segundo as boas práticas de fabricação, contendo os procedimentos sobre avaliação de segurança de uso, registro e comercialização, constante dos anexos desta instrução normativa. Brasília, 2004.
32. MENTEN, J. F. M.; LODDI, M. M. Probióticos, prebióticos e aditivos fitogênicos na nutrição de aves. In: SIMPÓSIO SOBRE NUTRIÇÃO DE AVES E SUÍNOS, 2003, Campinas, São Paulo. Anais... Campinas: Colégio Brasileiro de Nutrição Animal, 2003. p. 107-138
33. METZLER, M.J.; BRITTON, W.M.; MCDOUGALD, L.R.. Effects of Monensin Feeding and Withdrawal Time on Growth and Carcass Composition in Broiler Chickens. **Poultry Science**, [S.L.], v. 66, n. 9, p. 1451-1458, set. 1987. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.3382/ps.0661451>
34. NOGUEIRA, H. S., OLIVEIRA XAVIER, A. R. E., SOUZA XAVIER, M. A., CARVALHO, A. A., MONÇÃO, G. A., BARRETO, N. A. P. (2016). Antibacterianos: principais classes, mecanismos de ação e resistência. **Revista unimontes científica**, 18(2), 96-108.
35. PADILHA, T. Resistência antimicrobiana x produção animal uma discussão internacional. In: COLETÂNEA RESUMOS & DEBATES. www.embrapa.br:8080/aplic/, 2000. ABEF-ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS PRODUTORES E EXORTADORES DE FRANGO.
36. PANDOLFI, J.R.C. SAÚDE INTESTINAL EM AVES COMERCIAIS: A IMPORTÂNCIA DO MICROBIOMA. **Avicultura Industrial**, [s. l.], v. 1313, n. 113, p. 18-23, set. 2021.
37. PAPHITOU, N.I; Antimicrobial resistance: action to combat the rising microbial challenges. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [S.L.], v. 42, p. 25-28, jun. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.04.007>

38. PARSONS, C.M.; BAKER, D.H.. Effect of Dietary Protein Level and Monensin on Performance of Chicks. **Poultry Science**, [S.L.], v. 61, n. 10, p. 2083-2088, out. 1982. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.3382/ps.0612083>
39. PEDROSO, A. A. Microbiota do trato digestório: transição do embrião ao abate. In: CONFERÊNCIA APINCO FACTA, Anais... Santos, 2011, p. 123-130.
40. PHILLIPS, I.. Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, [S.L.], v. 53, n. 1, p. 28-52, 4 dez. 2003. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkg483>.
41. [PRESCOTT, J. F.](#); [BAGGOT, J. D.](#); [WALKER, R. D.](#) Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 3. ed. Ontario: Department Of Pathobiology, University Of Guelph, Ontario N1G 2W1, Canada., 2000. 796 p. Acesso em 01/03/2022.
42. RICE, LB; 2008. The Maxwell Finland lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 46: 491-6
43. ROSTAGNO, H.S.; ALBINO, L.F.T.; DONZELE, J.L. Tabelas Brasileiras para aves e suínos: composição de alimentos e exigências nutricionais 3.ed., 252 p, UFV, Viçosa, 2011.
44. SANTOS, E.C; TEIXEIRA, A.S; FREITAS, R.T.F; RODRIGUES, P.B; DIAS, E.S; MURGAS, L.D.S. Uso de aditivos promotores de crescimento sobre o desempenho, características de carcaça e bactérias totais do intestino de frangos de corte. **Ciência e Agrotecnologia**, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 223-231, fev. 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-70542005000100028>
45. SANTOS, J. R. G; TURNES, C. G. Probióticos em avicultura. **Revista Ciência Rural**, v.35 n.3, p. 741-747. 2005.
46. SATO R. N., LODDI M. M. & NAKAGHI L. S. O. Uso de antibiótico e/ou probiótico como promotores de crescimento em rações iniciais de frangos. **Revista Brasileira de Ciência Avícola**, v. 4, p. 37, 2002.
47. SERGEANT, M.J.; CONSTANTINIDOU, C; COGAN, T.A.; BEDFORD, M.R.; PENN, C.W; PALLEN, M.J.. Extensive Microbial and Functional Diversity within the Chicken Cecal Microbiome. **Plos One**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 345, 21 mar. 2014. Public Library of Science (PLoS) <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0091941>
48. SHANG, Y; KUMAR, S; THIPPAREDDI, H; KIM, W.K. Effect of Dietary Fructooligosaccharide (FOS) Supplementation on Ileal Microbiota in Broiler Chickens. **Poultry Science**, [S.L.], v. 97, n. 10, p. 3622-3634, out. 2018. Elsevier BV <http://dx.doi.org/10.3382/ps/pey131>

49. SILVA, E. N. Probióticos e prebióticos na alimentação de aves. In: CONFERÊNCIA APINCO 2000 DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA AVÍCOLAS, 2000, Campinas. Anais... Campinas: FACTA, p. 241-251, 2000.
50. SMITH, H., TUCKER, J. (1980). Further observations on the effect of feeding diets containing avoparcin, bacitracin and sodium arsenhlate on the colonization of the alimentary tract of poultry by salmonella organisms. **Journal of Hygiene**, 84(1), 137-150
<https://doi:10.1017/S0022172400026620>
51. SOARES, L. L. P. Restrições e uso de aditivos (promotores de crescimento) em rações de aves–visão do fabricante. In: Conferência de Ciência e Tecnologia Avícolas–Apinco. 1996. p. 27-36.
52. TAYERI, V., SEIDAVI, A., ASADPOUR, L. A comparison of the effects of antibiotics, probiotics, synbiotics and prebiotics on the performance and carcass characteristics of broilers. **Vet Res Commun** 42, 195–207 (2018) <https://doi.org/10.1007/s11259-018-9724-2>
53. VAN DER SLUIS, W. 2000. “Clostridial enteritis is an often underestimated problem.” **World Poultry**. 16(7):42-43
54. WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. Geneva: **World Health Organization**; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
55. WHO – WORD HEALTH ORGANIZATION. The medical impact of antimicrobial use in farm animals. WHO/EMC/ZOO/97.4, Report of a WHO Meeting, Berlim, Germany, 13-14 October, 1997. p.1-24 <http://www.who.int/emc.html>
56. XIONG, W., WANG, Y., SUN, Y. Antibiotic-mediated changes in the fecal microbiome of broiler chickens define the incidence of antibiotic resistance genes. **Microbiome** 6, 34 (2018) <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0419-2>
57. YIN, Y., LEI, F., LIYING, Z., LI, S., WU, Z., ZHANG, R., GAO, G. F., ZHU, B., WANG, X. Exposure of different bacterial inocula to newborn chicken affects gut microbiota development and ileum gene expression. **Isme Journal**. Beijing, v. 4, p. 367–376, 2010.
58. ZOCCO, M. A., AINORA, M. E., GASBARRINI, G., GASBARRINI, A. Bacteroides thetaiotaomicron in the gut: molecular aspects. *Digestive and Liver Disease*. Roma, v. 39, n. 8, p. 707-712, 2007.