

Aditivos equilibradores de flora intestinal para coelhos

Aditivos balanceadores de la flora intestinal para conejos

Balancers additives to intestinal flora for rabbits

Camila Campos Gondim Martins Coelho¹, Katiuscia Cristina das Neves Mota², Felipe Norberto Alves Ferreira², Clarice Esperidião Silva Neta², Luiz Carlos Machado³, Walter Motta Ferreira⁴

¹Doutoranda em Zootecnia pela EV-UFMG. E-mail: camilazootecnia@gmail.com

²Alunos do curso de mestrado em Zootecnia pela EV-UFMG

³Professor do IFMG Campus Bambuí

⁴Professor Titular da EV-UFMG

RESUMO

Para o ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento tem-se por aditivo destinado a alimentação animal toda substância, micro-organismo ou produto formulado, adicionado intencionalmente aos produtos, que não é utilizada normalmente como ingrediente, tenha ou não valor nutritivo e que melhore as características dos produtos destinados à alimentação animal ou dos produtos animais, melhore o desempenho dos animais sadios e atenda às necessidades nutricionais ou tenha efeito anticoccidiano. Subdivide-se os aditivos zootécnicos em três categorias: digestivo, equilibradores de flora e melhoradores de desempenho. Os equilibradores de flora são

microrganismos que formam colônias ou outras substâncias definidas quimicamente que têm um efeito positivo sobre a flora do trato digestório. A resistência microbiana tem aumentado demasiadamente em todo mundo, tanto nos animais como nos humanos. Fato este, ficou mais evidente após o surgimento de bactérias superresistentes a terapêutica tradicional levando indivíduos a óbito. Dentre as principais causas estão o uso indevido dos antibióticos pelos humanos e o uso de aditivos antimicrobianos na nutrição animal. Diante disso uso dos aditivos equilibradores de flora cresceu demasiadamente. Eles podem ser divididos principalmente em probióticos, prebióticos, ácidos orgânicos e simbióticos. Para os probióticos, após a

revisão foi verificado que os estudos não conseguem mostrar claramente a efetividade do uso de probióticos para coelhos. Para os prebióticos apesar de, na maioria dos trabalhos, a inclusão ter sido positiva não foi raro a ausência de efeito sobre os parâmetros analisados. Quanto aos trabalhos realizados com uso de ácidos orgânicos são poucos e contraditórios, o mesmo ocorreu para os simbióticos. O uso de substâncias alternativas aos antibióticos tem se mostrado fundamental na manutenção da saúde intestinal dos animais, no entanto, as pesquisas realizadas muitas vezes não retratam fielmente as condições de campo mascarando possíveis resultados benéficos.

Palavras chaves: ácidos orgânicos, melhoradores de desempenho, probióticos, prebióticos, simbióticos

ABSTRACT

For the Ministry of Agriculture, Livestock and Supply has a feed additive for all substance, micro - organism or formulated product intentionally added to products, which is not normally used as an ingredient, whether or not nutritional value, and to improve the characteristics of products intended for animal feed or animal products, improve the performance of

healthy animals and meets nutritional needs or has anticoccidial effect. Subdivided zootechnical additives into three categories: digestive flora balancers and performance enhancers. The balancers flora are microorganisms that form colonies or other chemically defined substances that have a positive effect on the flora of the digestive tract. Microbial resistance is excessively increased worldwide, both in animals and in humans. This fact, became more evident after appear and super bacteria to conventional therapy leading individuals died. Dentres the main causes are the improper use of antibiotics by humans and the use of antimicrobial additives in animal nutrition. Therefore use of balancers additives flora grew too. They can be divided mainly probiotics, prebiotics, and symbiotics organic acids. For probiotics, upon review it was found that the studies fail to clearly show the effectiveness of probiotics for rabbits. To prebiotics although, in most studies, inclusion was positive it was not unusual for the lack of effect on the parameters analyzed. As for the work carried out with the use of organic acids are few and contradictory, the same happened for symbiotic. The use of alternative antibiotic substances have been shown to be critical in maintaining

intestinal animals, however, the studies performed are often not accurately depict the conditions of field masking possible beneficial results.

Keywords: organic acids, performance enhancers, probiotics, prebiotics, symbiotic

RESUMEN

Para el Ministerio de la Agricultura, Pecuaria y Abastecimiento, considérase aditivo destinado a la alimentación animal, toda substancia, microorganismo o producto formulado, adicionado intencionalmente a los productos, y que no es utilizado normalmente como ingrediente, tenga o no valor nutritivo y que mejore las características de los productos destinados a la alimentación animal o de los productos animales, mejore el desempeño de los animales sanos y atienda a las necesidades nutricionales o tenga efecto anticoccidiano. Los aditivos zootécnicos subdivídense en tres categorías: digestivo, equilibradores de flora y mejora del desempeño. Los equilibradores de la flora son microorganismos que forman colonias o otras substancias definidas químicamente que tienen un efecto positivo sobre la flora del trato digestivo. La resistencia microbiana há

aumentado demasiado en todo el mundo, tanto en los animales como en los humanos. Este hecho, quedó mas evidente después del surgimiento de bacterias superresistentes a la terapeutica tradicional llevando individuos a óbito. Entre las principales causas están el uso indevido de los antibióticos pelos humanos y el uso de aditivos antimicrobianos en la nutrición animal. Ante eso, el uso de los aditivos equilibradores de flora creció demasiado. Éstos pueden ser divididos principalmente en probióticos, prebióticos, ácidos orgánicos y simbióticos. Para los probióticos, después de la revisión foi verificado que los estudios no consiguen mostrar claramente la efectividad del uso de probióticos para conejos. Para los prebióticos apesar de que en la mayoría de los trabajos, la inclusión há sido positiva, no fué rara la ausencia de efecto sobre los parámetros analizados. En relación a los trabajos realizados con el uso de ácidos orgánicos son pocos y contradictórios, lo mismo ocurrió para los simbióticos. EL uso de substancias alternativas a los antibióticos se mostró fundamental en la manutención de la salud intestinal de los animales, sim embargo, las pesquisas realizadas muchas veces no retratan fielmente las

condiciones de campo enmascarando posibles resultados benéficos

INTRODUÇÃO

Para o ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA (2004) tem-se por aditivo destinado a alimentação animal toda substância, micro-organismo ou produto formulado, adicionado intencionalmente aos produtos, que não é utilizada normalmente como ingrediente, tenha ou não valor nutritivo e que melhore as características dos produtos destinados à alimentação animal ou dos produtos animais, melhore o desempenho dos animais sadios e atenda às necessidades nutricionais ou tenha efeito anticoccidiano. Ainda para o MAPA (2004) os aditivos se dividem e conceituam em:

a) **Aditivos tecnológicos:** qualquer substância adicionada ao produto destinado à alimentação animal com fins tecnológicos;

b) **Aditivos sensoriais:** qualquer substância adicionada ao produto para melhorar ou modificar as propriedades organolépticas destes ou as características visuais dos produtos;

c) **Aditivos nutricionais:** toda substância utilizada para manter ou melhorar as propriedades nutricionais do produto;

d) **Aditivos zootécnicos:** toda substância utilizada para influir positivamente na melhoria do desempenho dos animais;

e) **Anticoccidianos:** substância destinada a eliminar ou inibir protozoários.

Dentre os aditivos na nutrição animal os aditivos zootécnicos, em especial, os antimicrobianos ou promotores de crescimento e anticoccidianos são os que apresentam maiores risco à saúde humana. Esses aditivos vêm sendo largamente utilizados na produção animal a mais de 50 anos.

Com o melhoramento genético e a intensificação dos sistemas produtivos os aspectos sanitários se tornaram os maiores entraves da produção dos monogástricos. Para tanto, a conservação da saúde intestinal dos animais veio como um dos principais desafios e a inserção de aditivos na alimentação tornou-se inevitável a manutenção de resultados satisfatórios.

Inicialmente a dosagem dos antimicrobianos era baixa, mas com o avançar do tempo e o surgimento da resistência microbiana veio aumentando substancialmente sua inclusão na produção animal. Quando utilizado inadequadamente o desenvolvimento de resistência e a sua transferência à

população humana pode vir a ocorrer. Em virtude disso, o uso de prebióticos, probióticos e alguns ácidos orgânicos têm sido utilizado como alternativa ao uso dos antimicrobianos.

Portanto, será o objetivo dessa monografia abordar os temas relativos ao uso de aditivos zootécnicos e anticoccidianos na nutrição de coelhos e seus impactos no desempenho e na saúde dos animais.

REVISÃO DE LITERATURA

Aditivos zootécnicos para coelhos

O MAPA (2004) subdivide os aditivos zootécnicos em três categorias: digestivo, equilibradores de flora e melhoradores de desempenho. Esses aditivos visam primariamente à melhora dos parâmetros zootécnicos obtido no sistema produtivo da espécie.

a) Digestivo

Substância que facilita a digestão dos alimentos ingeridos atuando sobre determinadas matérias-primas destinadas à fabricação de produtos para a alimentação animal (MAPA, 2004). Como principal exemplo podemos citar as enzimas.

b) Equilibradores da flora

Microrganismos que formam colônias ou outras substâncias definidas quimicamente que têm um efeito positivo sobre a flora do trato digestório

(MAPA, 2004). Os principais utilizados na nutrição de coelhos são os prebióticos, probióticos e suas associações e os ácidos orgânicos.

c) Melhoradores de desempenho

São substâncias definidas quimicamente que melhoram os parâmetros de produtividade (MAPA, 2004). Para Soares (1996) um promotor de crescimento ideal deve proporcionar um aumento do desempenho, apresentar um bom custo/benefício, ser atóxico, não alterar drasticamente a microflora intestinal, atuar exclusivamente ao nível intestinal, não estar envolvido em transferência de resistência, não possuir resistência cruzada com outros antibióticos (em especial os de uso na terapêutica humana), não deixar resíduos na carcaça dos animais após sua retirada e ser biodegradável. Ainda segundo o mesmo autor, os promotores de crescimento proporcionam uma diminuição do número de bactérias aderidas à mucosa intestinal e a diminuição de bactérias produtoras de toxinas e amônia, com isto, há uma diminuição de células inflamatórias na parede intestinal e diminuição do grau de descamação e renovação das vilosidades, tornando a parede mais lisa e delgada. Uma vez mantida ou melhorada a saúde intestinal dos animais, a absorção dos nutrientes é

facilitada auxiliando assim na melhoria o aproveitamento do alimento ingerido.

Os promotores de crescimento, de acordo com Benício (1996), não esterilizam o intestino, mas somente manipulam a população de microrganismos e ainda explica que como as doses de promotores são baixas acredita-se que a pressão de seleção sobre as populações bacterianas seja reduzida evitando-se o aparecimento de bactérias resistentes.

Para coelhos a flavomicina, na concentração de de 2 a 4 g/ton, é o único promotor com uso autorizado pelo MAPA, no entanto, nenhuma das flavomicinas registradas possui o coelho como espécie com uso permitido. O uso para esse fim foi verificado no experimento de Haj Ayed e Ben Said (2008) e Soliman et al. (2000). No primeiro trabalho a flavomicina (4 mg/kg) foi utilizada conjuntamente com a robenidina (66 mg/kg), no entanto, na média geral, não apresentou diferença quando comparada ao grupo que recebeu Tiamulina (60 mg/kg) na dieta. Para o segundo trabalho foi verificado que o uso de probióticos substitui satisfatoriamente o uso de drogas como a flavomicina (100 mg/kg) e a bacitracina de zinco (100 mg/kg) nas rações para coelhos.

Anticoccidianos para coelhos

Atualmente o MAPA autoriza o uso do Diclazuril (1,0 ppm), Lasolocida (125 ppm) e Cloridrato de Robenidina (50 a 66 ppm) como anticoccidianos para coelhos.

O trabalho realizado por Vanparijs et al. (1989) demonstrou que a administração de 1 ppm de diclaruzil foi considerado a concentração ideal para 100% de efetividade no controle da coccidiose em coelhos. A contaminação foi realizada pelas espécies *Eimeria flavescens*, *Eimeria intestinalis*, *Eimeria magna* e *Eimeria perforans*. O diclazuril teve seu uso autorizado só no final de 2008 na França, Itália e Espanha. No MAPA não há produto com essa substância para coelhos.

A eficiência da lasalocida como anticoccionado para coelhos é questionável. No experimento conduzido por comparando a eficiência entre a lasalocida, monensina e salinomicina a 50 ppm para coelhos demonstrou que a lasalocida apresentou os piores resultados de desempenho dos animais que a receberam na dieta quando comparada às demais. No entanto, não há no Brasil nenhum produto a base de lasalocida para coelhos que possua registro.

A robenidina é tida como a mais eficiente dentre as citadas. Diversos

pesquisadores validaram seu uso e eficiência em coelhos (Coudert, 1978; Peeters et al. 1979, 1980, 1983; Peeters e Halen, 1980) e além disso, é a única que possui produto registro no Brasil. O nível de uso inclusão sugerido pelo MAPA condiz com o encontrado pelos pesquisadores (50 a 66 ppm).

Aspectos regulatórios do uso de aditivos no Brasil

A resistência microbiana tem aumentado demasiadamente em todo mundo, tanto nos animais como nos humanos. Fato este, ficou mais evidente após o surgimento de bactérias superresistentes a terapêutica tradicional levando indivíduos a óbito. Dentre as principais causas estão o uso indevido dos antibióticos pelos humanos e o uso de aditivos antimicrobianos na nutrição animal.

A resistência apresentada pelos animais pode ser transmitida aos humanos através do consumo dos produtos de origem animal. Dentre os microrganismos com maior potencial de transmitibilidade estão as go gênero *Salmonella* e a da espécie *Escherichia*

coli (Consejo Nacional de Investigación, 1999).

Apesar do próprio World Health Organization (1997) reconhecer que uma parcela significativa da resistência a antibióticos ocorra devido ao uso inadequado dos mesmos na medicina humana, União Européia proibiu o uso de antimicrobianos como aditivos aos animais, excetuando a sua utilização para o tratamento de enfermidades específicas. Obviamente que adoção dessa medida culminou com a queda dos índices produtivos e com aumento das patologias associadas ao sistema digestivo, em especial, do intestino.

Atualmente o MAPA autoriza o uso de antimicrobianos como aditivos melhoradores ou promotores de desempenho no Brasil, no entanto, suas associações não são permitas. Para fim de conclusão, na tabela abaixo apresenta as drogas atualmente com uso proibido como aditivos no Brasil e ato normativo de referência.

Tabela 1. Lista de aditivos antimicrobianos e anticoccidianos com uso proibido no Brasil (MAPA, 2013).

Aditivo	Legislação de referência
Avoparcina	Of. Circ. DFPA nº 047/1998
Arseniacaís e amoniacaís	Portaria nº 31, 29/01/2002
Cloranfenicol e Nitrofuranos	IN nº 09, 27/06/2003

Hormônios como aditivos para aves	IN nº 17, 18/06/2004
Olaquinox	IN nº 11, 24/11/2004
Carbadox	IN nº 35, 14/11/2005
Violeta genciana	IN nº 34, 13/09/2007
Anfenicóis, tetraciclínas, beta lactamicos, quinolonas e sulfonamidas sistêmicas	IN nº 26, 9/07/2009 (revoga Portaria 193/1998)
Anabolizantes para bovinos	IN nº 55, 01/12/2011 (revoga IN nº 10/2001)
Espiramicina e eritromicina	IN nº 14, 17/05/2012

Fonte: www.agricultura.gov.br

EQUILIBRADORES DE FLORA E SEUS EFEITOS EM COELHOS

Os aditivos equilibradores de flora vêm sendo utilizado na nutrição de coelhos em substituição aos antimicrobianos e anticoccidianos. Estes aditivos são substâncias naturais que quando adicionados a dieta dos coelhos possuem a capacidade de controlar bactérias patogênicas típicas do trato gastrointestinal. Dentre eles estão, principalmente, os probióticos, prebióticos e ácidos orgânicos e uma séries de compostos ainda em teste.

Probióticos

Os probióticos são suplementos alimentares compostos por microrganismos vivos que quando ingeridos afetam benéficamente o hospedeiro através do balanceamento da flora intestinal (Fuller, 1989). Já Hamilton et al. (2003) definem como um preparado de microrganismos que quando administrados em dosagens adequadas melhoram a saúde das pessoas e dos animais.

Diversos microrganismos são utilizados como probióticos, em geral, são cepas de bactérias gram-positiva dos gêneros *Bacillus* (*B. cereus*, var. *toyoi*, *B. licheniformis*, *B. subtilis*) que são utilizados combinados, isolados ou as vezes associados a leveduras, enzimas e outros agentes, com a finalidade de auxiliar as bactérias produtoras de ácido láctico na sua colonização; *Enterococcus* (*E. faecium*) microrganismo bastante agressivo e um pouco mais resistente a altas temperaturas do que os *Lactobacillus*; *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. farciminis*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*) são bactérias produtoras de ácido láctico, habitantes naturais do trato gastrintestinal e que agem efetivamente como probióticos, aderindo ao epitélio intestinal e colonizando o tratointestinal; *Pedicoccus* (*P. acidilactici*) e *Streptococcus* (*S. infantarius*). Algumas leveduras e fungos também são utilizados, prevalecendo o uso da *Saccharomyces*

cerevisae (Guillot, 2001; Maertens, 2011; Falcão-e-Cunha et al., 2007; Abdel-Khalek, 2007; Combes et al., 2012)

Apesar do uso dos probióticos estar bem fundamentado tanto para homens como para animais seus mecanismos de ação são amplos e está correlacionado com o microrganismo utilizado. Os modos de balanceamento da flora intestinal mais comumente citados são competição por sítios de ligação, exclusão competitiva (acidificação do meio), estimulação do sistema imune, produção de vitaminas e de substâncias antimicrobianas, estimulação da produção de enzimas e redução na produção de substâncias tóxicas (enterotoxinas) (Macari e Furlan, 2005; Falcão-e-Cunha et al., 2007; De Blas e Wiseman, 2010).

Guillot (2001) resume melhor os mecanismos de ação dos probióticos, para ele existe um efeito nutricional e um efeito sanitário. Como resultado do efeito nutricional observa-se a redução de reações metabólicas produzida por substâncias tóxicas, a estimulação de enzimas endógenas e produção de vitaminas ou de substâncias antimicrobianas. O efeito sanitário residiria sobre o aumento da resistência à colonização de bactérias patogênicas e estimulação da resposta imunitária.

Um fator importante a ser citado é sobre o nível de inclusão na dieta. Uma bactéria somente terá ação efetiva no intestino se a concentração for excepcional, ou seja, em grande número, de modo a produzir quantidades significativas de aminoácidos, vitaminas e substâncias anti-microbianas e subsequentemente produzir um efeito (Ducluzeau e Raibaud, 1979). Considere-se que quantidades inferiores a 10^6 a 10^7 ufc/g não são efetivas para produção de ações desejáveis no hospedeiro (Guillot, 2001)

Os trabalhos realizados sobre a influência dos probióticos nos coeficientes de digestibilidade são poucos. No trabalho conduzido por Zanato et al. (2008), Michelan et al. (2002) e Hollister et al. (1989) não foram encontradas diferenças estatísticas entre o grupo controle e aquele que recebeu o probiótico na dieta. Os pesquisadores dos trabalhos explicam a não diferença na ausência de desafio sanitário provocado pelas condições experimentais.

Já nos trabalhos Yamani et al. (1992), Zoccarato et al. (1995) e Kamra et al. (1996) encontraram valores superiores da digestibilidade da fibra bruta; matéria seca e matéria orgânica; e proteína bruta para as dietas que

receberam probiótico na dieta. Diversos fatores (nível de inclusão, desafio sanitário e condições experimentais) podem ter causado estas divergências de resultados. Mas na verdade, o que mais

interessa aos pesquisadores é se a diferença se apresentará sobre o desempenho dos animais, tal apanhado é demonstrado na tabela 2.

Tabela 2. Influência da adição de probióticos sobre parâmetros de desempenho.

Autor	Cepa predominante	Inclusão	Ganho de peso diário (g/d)	Cosumo médio diário (g)	Conversão alimentar
Trocina et al. (2003)	<i>Bacillus cereus</i> var. <i>toyoi</i>	Controle	38,2 ^a	137	3,63 ^b
		200 ppm	40,0 ^b	138	3,47 ^a
		1000 ppm	39,6 ^{ab}	137	3,52 ^{ab}
Michelan et al (2002)	<i>Bacillus subtilis</i>	Controle	27,53	112	4,13
		0,03%	27,64	110	4,05
Eiben et al. (2008)	<i>Bacillus subtilis</i> e <i>licheniformis</i>	Controle*	35,1 ^{ab}	121	4,57
		0,1%*	33,1 ^a	132	4,21
Kamra et al. (1996)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Controle	7,96	37,1**	4,66
		<i>L. acidophilus</i>	8,12	38,5**	4,74
		<i>L. acidophilus</i> + <i>S. cerevisiae</i>	8,24	36,9**	4,72
Ewuola et al. (2011)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> e <i>Saccharomyces boulardii</i>	Controle	13,37	94,7	7,08
		500 ppm	13,37	94,47	7,07
L'ubica Chrastinová et al. (2010)	<i>Enterococcus faecium</i>	Controle	39,5 ^b	-	3,59
		500µ/animal/dia	40,33 ^a	-	3,43
Amber et al. (2004)	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Controle	28,2 ^b	109	3,87 ^b
		0,5 mg/kg	30,9 ^a	112	3,62 ^a
Matusевич e Jeroch (2009)	<i>Bacillus cereus</i> var. <i>toyoi</i>	Controle	31,6	123	3,90
		100 mg/kg	33,4	124	3,73
Kritas et al. (2008)	<i>Bacillus licheniformis</i> e <i>B. subtilis</i>	Controle	30 ^a	-	4,01 ^a
		400 ppm	33 ^b	-	3,65 ^b
Wang Zhiheng et al. (2008)	<i>Bacillus subtilis</i>	Controle	18 ^a	117,8	6,54 ^b
		2×10 ⁶ /l ***	20,7 ^b	118,2	5,71 ^a

* Animais entre 49 e 63 dias de idade.

** Valores expressos na matéria seca.

*** Aditivo foi adicionado à água.

Indiscutivelmente a cepa mais utilizada é do gênero *Bacillus spp.* Segundo Abdel-Khalek (2007) o fato ocorre devido a suplementação de *Bacillus* ser mais fácil de se realizar quando comparada a outros microrganismos, isto ocorre devido à

resistência dos esporos durante o armazenamento e processamento de alimentos. Segundo o autor, tem sido demonstrada uma competição entre o *Bacillus spp.* e da flora patogênica no trato gastrointestinal o que pode ajudar

na manutenção de uma flora benéfica e das boas condições de saúde do animal.

Uma vez que os probióticos podem influenciar a microbiota intestinal, vários autores analisaram seus efeitos sobre a microbiota ceco, ou através da contagem de bactérias (Âmbar et al., 2004) ou os seus produtos, em particular os ácidos graxos voláteis - AGV (Maertens et al., 1994). No estudo do Âmbar et al. (2004), o probiótico aumentou significativamente as contagens de bactérias celulolíticas (ufc / ml), enquanto que, ao mesmo tempo que diminui as contagens de *uns ureolítica*.

Como verificado na tabela 2, os estudos não conseguem mostrar claramente a efetividade do uso de probióticos para coelhos. Cita Falcão-e-Cunha et al. (2007) que a mortalidade se apresentada como diferença absoluta, em pontos percentuais, entre um tratamento que recebeu o probiótico contra o grupo controle correspondente. Para Maertens (2011) os resultados inconsistentes com os probióticos não são surpreendentes dada a complexidade do ecossistema intestinal. Segundo ele, os estudos que demonstram a relação direta entre a adição do probiótico e saúde digestiva em coelhos são extremamente necessários no intuito de se melhorar as

condições ótimas de produção. Além disso, os microrganismos presentes nos probióticos devem ser capaz de suportar as condições de processamento e de conservação do alimento.

Prebióticos

Em 1995, Gibson e Roberfroid definiram o termo prebiótico como um ingrediente alimentar capaz de influenciar positivamente quem o ingerisse para a estimulação selectiva de crescimento e para a atividade de uma ou de um número limitado de bactérias no cólon implicando na melhora da saúde. São geralmente definidos como ingredientes alimentares não digeríveis que estimulam seletivamente o crescimento e/ou atividade de bactérias que potencialmente melhoram a saúde intestinal (Maertens, 2011).

Prebióticos podem ser extraídos a partir de fontes naturais como plantas, leveduras e leite ou ser produzidos por hidrólise ácida ou enzimática parcial de polissacáridos, ou por reacções de transglicosilação (Oku, 1996). Os probióticos possuem duas vantagens claras em relação aos probióticos: uma é a tecnológica, uma vez que não há problemas críticos com o tratamento térmico da alimentação e das condições ácidas do estômago, e a outra é a de segurança, porque eles não introduzam

espécies microbianas estranhos no intestino (Falcão-e-Cunha et al., 2007).

Outro importante atributo dos probióticos reside sobre a imunidade, seu uso aumenta a imunidade específica e não específica na qual está relacionada com o estímulo de microrganismos benéficos (Dubert-Ferrandon et al. 2008). Uma das principais funções dos prebióticos é a ativação e regulação de mecanismos imunológicos, neste sentido, elas impedem a colonização de patógenos através do bloqueio de adesão e a superfície intestinal, estimula as células imuno-competentes intestinais, associadas aos linfonodos; tonificar o sistema imunológico através da ativação de macrófagos e favorece os altos níveis de imunoglobulina (local e sistêmica)(García-Curbelo et al, 2012).

Os manoligosacarídeos, frutoligosacarídeos e glucoligosacarídeos são os principais prebióticos em estudo para coelhos e serão os abordados nessa revisão. Todos eles são oligossacarídeos, carboidratos de cadeia curta, formados por 2 a 10 monômeros de açúcar unidos por ligações glicosídicas que ocorrem pela eliminação de n-1 moléculas de água(Lehninger e Nelson, 2002). Vale ressaltar que apesar de serem prebióticos são substâncias diferentes e

com correspondente mecanismo de ação.

Os manoligosacarídeos (MOS) são derivados da parede da levedura *Saccharomyces serivisae* e seu mecanismo de ação se resumiria na aderência das bactérias patogênicas aos manoligosacarídeos aos invés da mucosa intestinal e esta aderência seria possível às bactérias com fribilas, em especial *Escherichia coli* e *Salmonella spp.* (Abdel-Khalek, 2007). Já o mecanismo de ação do frutoligosacarídeos e glucoligosacarídeos seria baseado no fato de servirem de substrato para a bactérias benéficas (Newman, 1994; Huyghebaert, 2003).

Os frutoligosacarídeos (FOS) são polissacarídeos ricos em frutose, podendo ser naturais, derivados de plantas (inulina e seu produto de hidrólise parcial oligofrutose) ou sintéticos, resultantes da polimerização de frutose sendo resistentes ao ataque enzimático da α -amilase, sacarase e maltase produzida por mamíferos (Menten, 2001).

Um importante efeito do uso do FOS está na diminuição da concentração de glucose no sangue. Segundo Delzenne e Kok (2001) a ingestão de frutanos estimula o desenvolvimento do intestino células da

mucosa da região do ceco-cólon onde ocorre uma maior síntese de células endócrinas L que são capazes de sintetizar o péptido 1 tipo glucagon (GLP-1) que por sua vezé parte integrante do controlo do metabolismo da glicose uma vez que estimula a secreção de insulina em células pancreáticas β e inibi a síntese de glucagon em células α .

Os glucoligosacarídeos (GUS) também são oriundos de parede celular de leveduras e consiste principalmente de proteína e carboidrato, a qual contém os dois principais açúcares (glucose e manose) em proporções semelhantes e

N-acetilglucosamina (Furlan et al., 2004). O mecanismo de ação dos manoligosacarídeos e dos glucoligosacarídeos são assemelhados.

A tabela 3 apresenta um apanho dos trabalhos realizados com coelhos e o uso de prebióticos. Apesar de, na maioria dos trabalhos, a inclusão de prebióticos ter sido positiva não foi raro a ausência de efeito sobre os parâmetros analisados. Tudo isto reforça o já citado anteriormente: condições experimentais em que o desafio sanitário é nulo não propiciará o aparecimento dos efeitos benéficos do uso tanto de probióticos como de prebióticos.

Tabela 3. Trabalhos sobre o uso dos prebióticos em coelhos e os resultados apresentados.

Autores	Prebiótico	Níveis de inclusão	Resultado
Aguilar et al (1996)	FOS	0,24%	Melhora no ganho de peso, sem efeito na conversão alimentar e aumento o pH do conteúdo cecal
Morisse et al. (1992)	FOS	0,25%	Melhora no peso vivo, diminuição pH cecal e NH ₃ e aumento da produção de AGV
Mourão et al. (2004)	FOS	0,36 g/kg	Sem efeito sobre cura da diarreia ou produção de AGV
Eiben et al. (2008)	FOS	0,3%	Melhora no ganho de peso e conversão alimentar
Ewuola et al. (2011)	FOS + ácidos orgânicos	4 kg/ton	Melhora no ganho de peso e conversão alimentar e no coeficiente de digestibilidade da proteína bruta
Gidenne (1995)	GUS	-	Sem efeito sobre o ganho de peso e conversão alimentar e produção AGV
Radwan e Abdel-Khalek (2007)	GUS	0,5%	Melhora no ganho de peso e conversão alimentar, sem efeito sobre a produção de AGV ou pH do ceco
Pinheiro et al (2004)	MOS	1,0, 1,5 ou 2,0 g/kg de ração	Aumento das vilosidades, da área de absorção e AGV; diminuição do pH cecal em comparação com o controle.
Fonseca et al. (2004)	MOS	0,2%, entre 28 a 46 dia e 0,1% a 47 a 70 dias	Redução da taxa de mortalidade, melhor conversão de ração e o ganho de peso.
Radwan e Abdel-Khalek (2007)	MOS	0,5%	Melhor ganho de peso e conversão alimentar e sem afetar produção de AGV ou pH cecal
Ismail et al (2004)	MOS	0,5, 1,0 ou 1,5 g/kg de ração	Sem efeito sobre o desempenho
Tazzoli et al. (2012)	MOS	400 e 800 mg/kg	Sem efeito sobre a digestibilidade, desempenho e atividade fermentativa cecal
Zanato et al. (2007)	MOS	0,15%	Melhora no coeficiente de digestibilidade da matéria seca e fibra detergente ácido

Ácidos Orgânicos

O uso de ácidos orgânicos iniciou-se quando foi verificado que eles poderiam compensar a baixa produção de ácido clorídrico pelo estômago dos leitões. Posteriormente, pesquisadores encontraram resultados benéficos quando prolongaram seu uso às demais fases produtivas (Partanen e Mroz, 1999; Diebold e Eidelsburger, 2006). Os ácidos orgânicos atuam diminuindo o pH intestinal e melhorando a atividade da pepsina do estômago (Michelan et al, 2002). Com a redução do pH intestinal, diminui também a proliferação de *E. coli* e outros microrganismos patogênicos, os quais competiriam com o animal pelos nutrientes, além de causarem inúmeros distúrbios no trato gastrointestinal (Cromwell, 1989).

Dibner e Buttin (2002) descrevem os ácidos orgânicos como qualquer ácido carboxílico incluindo

ácidos graxos e aminoácidos da estrutura geral R-COOH. Nem todos estes ácidos têm efeitos sobre a microflora do intestino, no entanto, os ácidos monocarboxílicos ou simples, tais como os ácidos fórmico, acético, propiônico e butírico, ou os ácidos carboxílicos, tais como os ácidos láctico, málico, tartárico e cítrico demonstram ter benefícios sobre o desempenho. Outros ácidos, tais como ácidos sórbico e ácido fumárico, possuem atividade antifúngica. Os ácidos orgânicos são ácidos fracos e são parcialmente dissociados. A maioria dos ácidos orgânicos com atividade antimicrobiana tem um pKa (pH no qual metade do ácido é dissociada) entre 3 e 5. A tabela 4 trás os principais ácidos orgânicos e seus respectivos pKa.

Tabela 4. Ácidos orgânicos e suas características químicas.

Ácido	Nomeclatura química	Peso molecular	pKa
Fórmico	Ácido fórmico	46,03	3,75
Acético	Ácido acético	60,05	4,76
Propiônico	Ácido 2-propanóico	74,08	4,88
Butírico	Ácido butanóico	88,12	4,82
Lático	Ácido 2-hidroxiopropanóico	90,08	3,83
Sórbico	Ácido 2,4-hexadienóico	112,14	4,76
Fumárico	Ácido 2-butenóico	116,07	3,02
MHA	ácido 2-hidróxi-4-metil-tio-butanóico	149,00	3,86
Málico	Ácido hidroxi metil butenodióico	134,09	3,40
Tartárico	Ácido 2,3-dihidroxi butanodióico	150,09	2,93
Cítrico	Ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico	192,14	3,13

Os ácidos orgânicos também são vastamente utilizados na preservação dos alimentos e seu mecanismo de ação na redução ou equilíbrio da flora intestinal é semelhante. Para que o ácido orgânico apresente seus efeitos é necessário que o meio esteja com pH reduzido, isto porque, o ácido orgânico se encontrará na forma não dissociada. A forma não dissociada dos ácidos orgânicos é lipofílica e podem se difundir pela membrana celular dos microrganismos (bactéria e fungos) (Mroz, 2000; Partanen, 2001). Ao chegar ao citoplasma, o ácido não dissociado encontrará um pH mais elevado que implicará na dissociação do ácido e conseqüentemente na redução do pH dos conteúdos das células. Esta redução no pH do citoplasma irá perturbar as reações enzimáticas e os sistemas de transporte de nutrientes (Cherrington et al., 1991). Na tentativa de aumentar o pH, a célula libera prótons para fora da célula, no entanto, este processo demanda energia e com isso, a célula fica sem energia para proliferação causando um efeito bacteriostático sobre a célula (Dibner e Buttin, 2002). Os ácidos de pKa mais elevados tendem a ser mais eficazes e a eficácia antimicrobiana dos ácidos orgânicos tende a aumentar com o

aumento do comprimento de cadeia e o grau de insaturação (Partanen e Mroz, 1999; Falcão-e-Cunha et al., 2007).

Os trabalhos realizados com uso de ácidos orgânicos são poucos e contraditórios. No trabalho conduzido por Scapinello et al. (1998) testando níveis de ácido fórmico (0,5, 1,0, 1,5, 2,0%) e ácido acético (0,5, 1,0, 1,5, 2,0%) e como resultado verificaram que a inclusão dos ácidos fumáricos e acéticos não influenciaram o desempenho de coelhos em crescimento. Em outro experimento, Scapinello et al. (2001) utilizando o ácido fórmico (1,5%) e um composto de ácidos orgânicos composto por ácido sórbico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido propiônico, calcário e silicato de alumínio (0,15%) também não encontraram diferenças significativas entre o grupo controle e os que continham os ácidos orgânicos. No trabalho realizado por Michelan et al (2002) incluindo 1,5% de ácido fumárico foi verificada a não influência sobre a utilização digestiva dos nutrientes e nem as características morfométricas do jejuno, contudo, os coelhos que receberam as dietas suplementadas com ácido fumárico isolado, ou combinado com bacitracina de zinco, apresentaram os melhores

resultados de desempenho, no período total do experimento (35 a 75 dias de idade). Estas mesmas dietas também foram as que proporcionaram os melhores resultados de peso e rendimento de carcaça.

Simbióticos

Simbióticos nada mais são do que a utilização associada entre probióticos e prebióticos. A combinação entre probiótico e prebiótico poderia melhorar a sobrevivência do primeiro, pela disponibilidade do seu substrato. Isto resultaria em vantagens para o hospedeiro, tanto pela presença da flora benéfica quanto pela fermentação.

No trabalho conduzido por Zanato et al. (2008) e Zanato et al. (2009) verificando o uso de prebiótico e probiótico isoladamente ou em conjunto foi verificado que os simbióticos não afetaram significativamente os coeficientes de digestibilidades avaliados nem sobre os índices de desempenho, da carcaça nem sobre o pH cecal e intestinal de coelhos em crescimento.

Ewuola et al. (2011) avaliando o uso de prebióticos (FOS e ácidos orgânicos - 4kg/ton), probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Saccharomyces cerevisiae* e *Saccharomyces boulardii* - 500 g/ton)

simbióticos (nas mesmas inclusões) em coelhos. Os autores observaram que os tratamentos que continham o prebiótico e o simbiótico tiveram melhores resultados de ganho de peso e conversão alimentar. No aproveitamento do alimento, os autores verificaram melhora no coeficiente de digestibilidade da matéria seca, proteína bruta, matéria mineral e extrativo não nitrogenado quando comparado ao grupo controle.

Outros

No trabalho realizado por L'ubica Chrastinová et al. (2010) os pesquisadores avaliaram parâmetros de desempenho, de metabolismo cecal e de qualidade de carne em animais alimentados com extrato de Sálvia (*Salvia officinalis* 10 µl/animal/dia ofertado via água) e Ginseng (*Eleutherococcus senticosus* - 30g/100 kg). Os pesquisadores não encontraram diferença entre o grupo controle e os grupos que receberam sálvia e ginseng para os parâmetros avaliados.

A *yucca schidigera* foi avaliada por Amber et al. (2004) em comparação ao uso de probióticos e a um grupo controle. Os tratamentos receberam 250mg/kg de *yucca schidigera* e 0,5 mg/kg de probiótico (*Lactobacillus acidophilus*). Quando comparado ao grupo controle os coelhos que

receberam tanto a *yucca schidigera* quando o probiótico obteve melhores resultados de ganho de peso diário e conversão alimentar. Outro importante resultado foi sobre alguns parâmetros cecais e sanguíneos. Os coelhos que receberam a *yucca schidigera* tiveram menor concentração de uréia e amônia tanto no sangue como no ceco. Vale lembrar que a amônia é produto resultante do metabolismo microbiando e sua alta concentração é prejudicial a saúde do animal.

Testando um composto que continha mistura de algas, ervas e especiarias (manjeriço, funcho, alho e canela) e os óleos essenciais (anis, tomilho), Matusevicius e Jeroch (2009) observaram uma piora no ganho de peso e na conversão alimentar do grupo que recebeu os compostos na dieta quando comparado ao grupo controle. Já nos estudos de Botsoglou et al. (2004) a inclusão de óleo essencial de oregano nos níveis de 100 e 200 mg/kg não

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de substâncias alternativas aos antibióticos tem se mostrado fundamental na manutenção da saúde intestinal dos animais, no entanto, as pesquisas realizadas muitas vezes não retratam fielmente as condições de campo mascarando possíveis resultados benéficos. Fato este, unânime entre os pesquisadores.

influenciaram no desempenho dos animais.

Ao avaliar o extrato alcóolico de própolis para coelhos nas concentrações de 0,1, 0,2 e 0,3%, Garcia et al. (2004) observaram que a inclusão de 0,1% de extrato demonstrou-se efetiva sobre o desempenho dos animais, tendo melhorado o ganho de peso dos mesmos e sua conversão alimentar. Os autores ainda comentam que em níveis mais elevados (0,3%), a adição apresentou influência negativa sobre o desempenho, embora não tenha provocado alterações bioquímicas séricas importantes que pudessem indicar reações adversas à sua administração. Coloni et al. (2007) avaliando o mesmo composto nas concentrações 0,8 e 1,5 ml/animal/dia não observaram efeito do extrato de própolis sobre os parâmetros de desempenho e do pH cecal.

Portanto, a realização de pesquisas que realmente venham a comprovar que os prebióticos, probióticos, simbióticos e compostos que possam exercer a mesma a função são de fundamental importância para a substituição de antimicrobianos e anticoccidianos por estes. Ato válido não somente para a saúde animal como também para a saúde humana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDEL-KHALEK, A. M. Safe alternative additives to antibiotics in rabbit nutrition: probiotics and prebiotics. **58th Annual EAAP Meeting**, 2007, Dublin
- AGUILAR J.C.; ROCA T., SANZ E. Fructo-oligosaccharides in rabbit diet. Study of efficiency in suckling and fattening periods. In Proc.: **6th World Rabbit Congress**, Toulouse, France, 73-77, 1996.
- AMBER K.H., YAKOUT H.M., HAMED RAWYA S. Effect of feeding diets containing yucca extract or probiotic on growth, digestibility, nitrogen balance and caecal microbial activity of growing new zealand white rabbits. In Proc.: **8th World Rabbit Congress**, Puebla, México, 737-741, 2004.
- BENÍCIO, L. A. S. Restrições e uso de aditivos (promotores de crescimento) em ração de aves. Visão da indústria. In: Conferência **APINCO 1996** de Ciência e Tecnologia Avícolas, Curitiba, 15 a 17 de outubro de 1996. p.17-26.
- BOTSOGLOU N.A., FLOROU-PANERI P., CHRISTAKI E., GUIANNENAS I., SPAIS A. B. Performance of rabbits and oxidative stability of muscle tissues as affected by dietary supplementation with oregano essential oil. **Archives of Animal Nutrition**, v.58, n.3, p.209-218, 2004.
- CHERRINGTON, C. A., M. HINTON, G. C. MEAD, I. CHOPRA. Organic acids: chemistry, antibacterial activity and practical applications. **Adv. Microb. Physiol.** 32:87-108, 1991.
- COLONI, R. D.; LUI, J. F.; DOS SANTOS, E.; CAVALCANTE NETO, A.; ZANATO, J. A. F.; DA SILVA, L. DA P. G.; MALHEIROS, E. B. Extrato etanólico de própolis sobre o ganho de peso, parâmetros de carcaça e pH cecal de coelhos em crescimento. **Biotemas**, 20 (2): 59-64, junho de 2007.
- COMBES S., FORTUN-LAMOTHE L., CAUQUIL L., GIDENNE T. Controlling the rabbit digestive ecosystem to improve digestive health and efficacy. Proceedings **10th World Rabbit Congress** – September 3 - 6, 2012– Sharm El- Sheikh –Egypt, 475- 494, 2012.
- CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN (NRC, EUA). Crean resistencia los antibióticos? **Industria Avícola**, v.46, n.3, p. 42-46, Marzo, 1999.
- COUDERT P. Evaluation comparative de l'efficacité de 10 médicaments contre 2 coccidioses graves du lapin. Comm. No.31, **Journées de la Recherche Cunicole**, Toulouse, avril 1978.
- CROMWELL, G.L. 1989. **Nuevos aditivos alimenticios**. Ind. Porcina, 9(6):25-36.
- DE BLAS, C.; WISEMAN, J. **Nutrition of the rabbit**. 2nd Edition, 2010, CAB International.
- DELZENNE, N.; KOK, N. Effects of fructans-type prebiotics on lipid metabolism, **Am. J. Clin. Nutr.** 456:73, 2001.
- DIBNER, J. J.; BUTTIN, P. Use of Organic Acids as a Model to Study the Impact of Gut Microflora on Nutrition and Metabolism. **J. Appl. Poult. Res.** 11:453-463, 2002.
- DIEBOLD G., EIDELSBURGER U. Acidification of diets as an alternative to antibiotic growth promoters. In D. BARUG, J. DE JONG, A. K. KIES, M. W. A. VERSTEGEN (Eds.) **Antimicrobial Growth Promoters**. Wageningen Academic Publishers, The Netherlands, 311-327, 2006.
- DUBERT-FERRANDON, A., NEWBURG, D. Y WALKER, A. Immune Functions and Mechanisms in the Gastrointestinal Tract. **Hanbook of prebiotic**. Ed. Gibson, G. y Roberfroid. Pp. 115-128, 2008.
- DUCLUZEAU, R., RAIBAUD, P. **Ecologie Microbienne du Tube Digestif**. Masson, Paris. 1979.
- EIBEN, C; GIPPERT, T.; GÓDOR-SURMANN, K.; KUSTOS, K. Feed additives as they affect the fattening performance of rabbits. **9th World Rabbit Congress** – June 10-13, 2008 – Verona – Italy, 2008.
- EWUOLA, E. O.; AMADI, C. U.; IMAM, T. K. Performance evaluation and nutrient digestibility of rabbits fed dietary prebiotics, probiotics and symbiotics. **International Journal of Applied Agricultural and Apicultural Research (IJAAAR 7)**: 107-117, 2011.
- FALCÃO-E-CUNHA L., CASTRO-SOLLA L., MAERTENS L., MAROUNEK M., PINHEIRO V., FREIRE J., MOURÃO J.L. Alternatives to antibiotic growth promoters in rabbit feeding: a review. **World Rabbit Sci.** 15: 127 – 140, 2007.
- FONSECA A.P., FALCÃO-E-CUNHA L., KOCHER A., SPRING P. Effects of dietary mannan oligosaccharide in comparison to oxytetracyclin on performance of growing rabbits. In Proc.: **8th World Rabbit Congress**, Puebla, México, 915-921, 2004.
- FULLER, R. Probiotics in man and animal. A review. **J. Appl. Bacteriology**, 66: 365-378, 1989.
- FURLAN, R. L.; MACARI, M.; LUQUETTI, B. C. Como avaliar os efeitos do uso de prebióticos, probióticos e flora de Exclusão Competitiva. In: **5^o Simpósio Técnico de Incubação**, Matrizes de Corte e Nutrição. Anais... Balneário Camboriú, p. 6-28, 2004.
- GARCIA, R. C.; DE SÁ, M. E. P.; LANGONI, H.; FUNARI, S. R. C. Efeito do extrato alcoólico de própolis sobre o perfil bioquímico e o desempenho de coelhas jovens. **Acta Scientiarum – Animal Sciences**, 26 (1): 57-67, 2004.
- GARCÍA-CURBELO, Y; LÓPEZ, M. G.; BOCOURT, R.; RODRÍGUEZ, Z.; SAVÓN, L. Prebiotics in the feeding of monogastric animals. **Cuban Journal of Agricultural Science**, Volume 46, Number 3, 2012
- GIDENNE T. Effect of fibre level reduction and glucooligosaccharide addition on the growth performance and caecal fermentation in the growing rabbit. **Anim. Feed Sci. Techn.**, 56, 253-263, 1995.
- WANG ZHIHENG, GU ZILIN, HUO YANMING, CHEN BAOJIANG, LIU YAJUAN, ZHAO ZHUJUN, ZHANG GUOLEI. Effects of probiotics and nanometer implement on growth performance of rex rabbit. **9th World Rabbit Congress** – June 10-13, 2008 – Verona – Italy, 2008.
- GUILLOT J.F. Consequences of probiotics release in the intestine of animal. In J. Brufeu (Ed.) **Feed Manufacturing in the Mediterranean Region**

Improving Safety: from feed to food. Zaragoza CIHEAM-IAMZ, 17-21, 2001.

HAI AYED, M.; BEN SAID, B. Effect of tiamulin or rescue-kit® on diet utilisation, growth and carcass yield of growing rabbits. **World Rabbit Sci.** 16: 183 – 188, 2008.

HAMILTON-MILLER J.M.T., GIBSON G.R., BRUCK W. Some insights into the derivation and early uses of the word “probiotic”. **Brit. J. Nutr.**, 90, 845, 2003.

HOLLISTER, A. G.; CHEEKE, P. R.; ROBINSON, K. L. Effects of water-administered probiotics and acidifiers on growth, feed conversion and enteritis mortality of weaning rabbits. **Journal of Applied Rabbit Research**, 12: 143-147, 1989.

HUYGHEBAERT, G. Replacement of antibiotics in poultry. **Eastern Nutrition Conference**, Québec, Canada, pp. 55-78, 2003.

ISMAIL, F.; RABIE, M. AND ABDEL-KHALEK, E. Effect of some sources of yeast cultures as feed additives on growth performance of New Zealand White rabbits. **Egypt. J. Rabbit Sc.**, 14 (2): 101- 116, 2004.

KAMRA, D. N.; CHAUDHARY, L. C.; SINGH, R.; PATHAK, N. N. Influence of feeding probiotics on growth performance and nutrient digestibility in rabbits. **World Rabbit Science**, 4: 85-88, 1996.

KRITAS, S. K.; PETRIDOU, E.; FORTOMARIS, P.; TZIKA, E.; ARSENOS, G.; KOPTOPOULOS G. Effect of inclusion of probiotics on micro-organisms content, health and performance of fattening rabbits: 1. Study in a commercial farm with intermediate health status. **9th World Rabbit Congress** – June 10-13, 2008 – Verona – Italy, 2008.

L'UBICA CHRASTINOVÁ, MÁRIA CHRENKOVÁ, ANDREA LAUKOVÁ, MÁRIA POLÁCIKOVÁ, MONIKA SIMONOVÁ, RENÁTA SZABÓOVÁ, VIOLA STROMPFOVÁ, L' ONDRUŠKA, I. CHLEBEC, V. PARKÁNYI, J. RAFAYI, ZUZANA VASILKOVÁ. Influence of selected phytoadditives and probiotics on zootechnical performance, caecal parameters and meat quality of rabbits. **Archiva Zootechnica** 13:2, 30-35, 2010.

LEHNINGER, A.L.; NELSON, D.L.; COX, M.M. Lehninger: **Princípios de bioquímica**. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.

MACARI, M.; FURLAN, R.L. Probióticos. **Conferência de Ciência e Tecnologia Avícolas**, Santos, SP. Anais... Facta, v. 1, p.53-72, 2005.

MAERTENS L., VAN RENTERGHEM R., DE GROOTE G.. Effects of dietary inclusion of Paciflor® (*Bacillus* CIP 5832) on the milk composition and performances of does and on caecal and growth parameters of their weanlings. **World Rabbit Sci.**, 2, 67-73, 1994.

MAERTENS, L. L. C. Strategies to Reduce Antibiotic Use in Rabbit Production. **Journal of Agricultural Science and Technology** (2011) 783-792, 2011.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. Regulamento técnico sobre aditivos para produtos destinados à alimentação animal.

Instituição Normativa 13, de 01 de dezembro de 2004. Disponível em:

<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=visualizarAtoPortalMapa&chave=133040692>.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. Lista de substâncias proibidas e legislação correspondente. Atualizado em 06/05/2013. Disponível em:

<http://www.agricultura.gov.br/animal/alimentacao/aditivos/aditivos-proibidos>. Acessado em 08/06/2013.

MATUSEVICIUS, P.; JEROCH, H. Efficacy of probiotic “ToyoCerin®” and phytobiotic “Cuxarom Spicemaster” on growing rabbits. **Lohmann Informations**. Vol. 44 (2), Page 34, Oct. 2009.

MICHELAN, A. C.; SCAPINELLO, C.; NATAL, M. R. M.; FURLAN, A. C.; SAKAGUTI, E. S.; FARIA, H. G.; SANTOLIN, M. L. R.; HERNANDES, A. B. Utilização de probiótico, ácido orgânico e antibiótico em dietas para coelhos em crescimento: ensaio de digestibilidade, avaliação da morfometria intestinal e desempenho. **Revista Brasileira de Zootecnia**, 31: 2227-2237, 2002.

MORISSE J.P., MAURICE R., BOILLETOT E., COTTE J. P. Assessment of the activity of a fructooligosaccharides on different caecal parameters in rabbit experimentally infected with *E. coli* 0.103. **Ann. Zootech.**, 42, 81-87, 1992.

MOURÃO J.L., ALVES A., PINHEIRO V. Effects of fructooligosaccharides on performances of growing rabbits. In Proc.: 8th World Rabbit Congress, Puebla, México, 915-921, 2004.

MROZ, Z. Supplementary organic acids and their interactive effects with microbial phytase in diets for pigs and poultry. Page 1 in Proc. **Annu. Conf. Phytase in Anim. Nutr.**, Lublin, Poland., 2000.

NEWMAN, K. Mannan-oligosaccharides: Natural polymers with significant impact on the gastrointestinal microflora and immune system. in: Biotechnology in the Feed Industry: **Proc. Alltech's Tenth annual Symposium** (T.P.Lyons and K.A. Jacques, eds), Nottingham Univ. Press, Nottingham, UK, pp.167-174, 1994.

OKU T. Oligosaccharides with beneficial health effects: a Japanese perspective. **Nutr. Rev.**, 54 (11): s59-s66, 1996.

PARTANEN K.H., MROZ Z. Organic aids for performance enhancement in pig diets. **Nutr. Res. Rev.**, 12, 117-145, 1999.

PARTANEN, K. Organic acids—Their efficacy and modes of action in pigs. Page 201 in **Gut Environment of Pigs**. A. Piva, K. E. Bach Knudsen, and J. E. Lindberg, eds. Nottingham University Press, Nottingham, UK, 2001.

PEETERS J.E., GEEROMS R., VAWERYCK H., BOUQUET Y., LAMPO P., HALEN P. Immunity and effect of clopidol/methylbezo-quate and robenidine before and after weaning on rabbit coccidi-osis in the field. **Res. Vet. Sci.** 35: 211–216, 1983.

- PEETERS J.E., HALEN P. Field trials with the coccidiostats metichlorpindol and robenidine in a rabbit farm. **Ann. Rech. Vét.**, 11: 49–55, 1980.
- PEETERS J.E., JANSSEN-GEEROMS R., HALEN P. Effet des anti-coccidians Coyden 25, Cycostat et Whytsin 10 sur l'excrétion oocystale dans l'élevage cunicole industriel. **Rév. Agric.** 33:845–855, 1980.
- PEETERS J.E., HALEN P., MEULEMANS G. Efficacy of robenidine in the prevention of rabbit coccidiosis. **Br. Vet. J.** 135:349–354, 1979.
- PINHEIRO V., ALVES A., MOURÃO J.L., GUEDES C.M, PINTO L., SPRING P., KOCHER A. Effect of mannan oligosaccharides on the ileal morphometry and cecal fermentation of growing rabbits. In Proc.: **8th World Rabbit Congress**, Puebla, México, 936-941, 2004.
- RADWAN, NADIA; ABDEL-KHALEK, A. Response of summer stressed growing rabbits to some dietary growth promoters. Proc. **13th International Congress in Animal Hygiene**, Tartu, Estonia, pp. 535-543, 2007.
- SCAPINELLO C., GARCIA DE FARIA H., FURLAN A.C., MICHELAN A.C. Efeito da utilização de oligossacarídeo manose e acidificantes sobre o desempenho de coelhos em crescimento. **Rev. Bras. Zootec.**, 30, 1272-1277, 2001.
- SCAPINELLO, C., FARIA, H.G., FURLAN, A.C.; Pedro, M. R. S. Influencia de diferentes níveis de ácido fumárico ou ácido acético sobre o desempenho de coelhos em crescimento. **Rev. Bras. Zootec.**, 27(5):935-940, 1998.
- SOARES, L. L. P. Restrições e uso de aditivos (promotores de crescimento) em ração de aves. Visão do fabricante. In: Conferência **APINCO 1996** de Ciência e Tecnologia Avícolas, Curitiba, 15 a 17 de outubro de 1996. p.27-36, 1996.
- SOLIMAN, A.; EL-KADY, R.; EL-SHAHAT, A. AND SEDIK, M. Effect of some commercial growth promoters on the growth performance and caecum microbiology of growing New Zealand White rabbits. **Egypt. J. Rabbit Sci.**, 10 (2): 239-252, 2000.
- TAZZOLI, M.; XICCATO, G.; TROCINO, A.; MAJOLINI, D.; EL ABED, N.; GARCÍA, J.; ERAS, M. A.; CARABAÑO, R. Dietary supplementation with mannanoligosaccharides and B-glucans in growing rabbits. 1. Growth performance, health status and carcass traits. Proceedings **10th World Rabbit Congress** – September 3 - 6, 2012– Sharm El- Sheikh – Egypt, 547 – 551, 2012
- TROCINO, A.; XICCATO, G.; CARRARO, L. AND JIMENEZ, G. Effect of diet supplementation with Toyocerin®(Bacillus cereus var. toyoi) on performance and health of growing rabbits. **World Rabbit Sci.**, 13:17-28, 2005.
- VANPARIJS, O.; DESPLENTER, L.; MARSBOOM, R. Efficacy of diclazuril in the control of intestinal coccidiosis in rabbits. **Vet Parasitol**, Dec, v. 34(3), p. 185-90, 1989.
- WHO – WORD HEALTH ORGANIZATION. The medical impact of antimicrobial use in farm animals. WHO/EMC/ZOO/97.4, Report of a WHO Meeting, Berlin, Germany, 13-14. p.1-24. Disponível em: <http://www.who.int/emc.html>. October, 1997
- YAMANI, K. A.; IBRAHIM, H.; RASHWAN, A. A. Effects of a pelleted diet supplemented with probiotic (Lacto-Sacc) and water supplemented with a combination of probiotic and acidifier (Acid Pak-4-Way) on digestibility, growth, carcass and physiological aspects of weanling New Zealand White rabbits. **Journal of Applied Rabbit Research**, 15: 1087-1100, 1992.
- ZANATO, J. A. F.; LUI, J. F.; OLIVEIRA, M. C.; CAVALCANTE-NETO, A.; JUNQUEIRA, O. M.; MALHEIROS, E. B.; SCAPINELLO, C. Digestibilidade de dietas contendo antibiótico, probiótico e prebiótico para coelhos em crescimento. **Biotemas**, 21 (4): 131-136, dezembro de 2008.
- ZANATO, J. A. F.; LUI, J. F.; OLIVEIRA, M. C.; JUNQUEIRA, O. M.; MALHEIROS, E. B.; SCAPINELLO, C.; CAVALCANTE-NETO, A. Desempenho, carcaça e pH cecal e intestinal de coelhos alimentados com dietas contendo probiótico e/ou prebiótico. **Biociências**, Porto Alegre, v. 17, n. 1, p. 67-73, dez. 2009.
- ZOCCARATO, I.; BARBERA, S.; TARTARI, E. Effetto dell'impiego di mangine contenente un'associazione antibiotico-probiotico sulle performance del coniglio all'ingrasso. **Zootecnica e Nutrizione Animal**, 21: 297-304, 1995.