



NÚCLEO OESTE DE
MÉDICOS VETERINÁRIOS
E ZOOTECNISTAS



XII Simpósio Brasil Sul de Avicultura



III Brasil Sul Poultry Fair

Anais

05 a 07 de Abril 2011
Chapecó, SC - Brasil

XII SIMPÓSIO BRASIL SUL DE AVICULTURA

III Brasil Sul Poultry Fair

ANAIS

05 a 07 de abril de 2011
Chapecó, SC - Brasil

**Associação Catarinense de
Medicina Veterinária – Núcleo Oeste**

Endereço: Rua Egito, 31 – E
Bairro: Maria Goretti
CEP 89.801-420, Chapecó – SC
Fone/Fax: 49 3328-4785
E-mail: nucleovet@nucleovet.com.br
Site: <http://www.nucleovet.com.br>

Embrapa Suínos e Aves

BR 153, Km 110
Caixa Postal 21
CEP 89.700-000, Concórdia – SC
Fone: (49) 3441 0400
Fax: (49) 3441 0497
E-mail: sac@cnpsa.embrapa.br
Site: <http://www.cnpsa.embrapa.br>

Tiragem: 900 exemplares

Coordenação Editorial*: Tânia Maria Biavatti Celant

Editoração Eletrônica: Vivian Fracasso

Normalização bibliográfica: Cláudia Antunez Arrieche

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
(CIP)
Embrapa Suínos e Aves**

Simpósio Brasil Sul de Avicultura (12.: 2011, Chapecó, SC).
Anais do XII Simpósio Brasil Sul de Avicultura e III Brasil Sul
Poultry Fair, 05 à 07 de abril de 2011. - Concórdia: Embrapa
Suínos e Aves, 2011.
149 p.; 21 cm.

1. Avicultura – congressos. I. Título. II. Título: I Brasil Sul
Poultry Fair.

CDD 636.50063

© EMBRAPA 2011

*As palestras foram formatadas diretamente dos originais enviados eletronicamente pelos autores.

PROMOÇÃO/REALIZAÇÃO



NÚCLEO OESTE DE
MÉDICOS VETERINÁRIOS
E ZOOTECNISTAS

CO-PROMOÇÃO



Suínos e Aves

APOIO



AviSite
O Portal da Avicultura na Internet

PRODUÇÃO ANIMAL avicultura
A revista do
AviSite

CHAPECÓ
PREFEITURA MUNICIPAL

PATROCINADORES

 **Intervet**
Schering-Plough Animal Health



 **HATCHTECH**
PROVIDING SUPERIOR CHICK QUALITY
AMÉRICA LATINA



 **Pfizer** Saúde Animal


M.CASSAB
tecnologia animal

INTELLIGENT QUALITY BY
PHYTOBIOTICS
FEED ADDITIVES

 **nutron**
shaping tomorrow's nutrition

RELAÇÃO DE PATROCINADORES

- Adisseo Brasil Nutrição Animal Ltda
- Agroceres Multimix Nutrição Animal Ltda
- Ajinomoto do Brasil
- Alltech do Brasil
- Auster Nutrição Animal Ltda
- Aviagen América Latina Ltda
- Avisite e Revista do Avisite
- Beraca
- Biometa Soluções Veterinárias / Tecsa Laboratórios
- Ceva
- Cobb-Vantress
- Conselho Federal de Medicina Veterinária
- Conselho Regional de Medicina Veterinária - SC
- Des Far Laboratórios Ltda / Des Vet Divisão de Produtos Veterinários
- DSM Produtos Nutricionais Brasil Ltda
- Editora Animalworld / Revista Aveworld
- Elanco Saúde Animal
- Embrapa Suínos e Aves
- Engormix
- Farmabase Saúde Animal
- Fatec S/A
- Grasp Soluções em Nutrição Animal
- GSI Agromarau
- HatchTech Tecnologia de Incubação
- Holus - Assessoria de Eventos
- Huvepharma do Brasil Comércio e Importação Ltda
- ICC Industrial Ltda
- Ilender do Brasil Laboratórios Ltda
- Impextraco Latin América
- Intervet / Schering-Plough Animal Health
- Intravet Distribuidora de Produtos Veterinários / Asteri Indústria de Medicamentos Veterinários
- Jornal O Presente
- Kemin do Brasil
- Marvalha - Indústria e Comércio de Maravalha Ltda

- M.Cassab
- Merial Saude Animal Ltda
- NFT Alliance
- Novus do Brasil Comércio e Importação Ltda
- Nutriad Nutrição Animal Ltda
- Nutrifarma - Nutrição e Saúde Animal
- Nutron Alimentos Ltda
- Pfizer Saúde Avícola
- Phibro Animal Health Corporation
- Phytobiotics Brasil
- Safeeds Nutrição Animal
- Sanphar Saúde Animal Ltda
- Tecnoesse Indústria e Comércio Ltda
- Vaccinar Nutrição e Saúde Animal
- Vansil Indústria Comércio Representação Ltda
- Vetanco do Brasil Importação e Exportação Ltda
- Zinpro Animal Nutrition Brasil Comércio Ltda
- Yessinergy Nutribiotech

COMISSÃO ORGANIZADORA

Aleteia Britto da Silveira Balestrin
Alexandre Gomes da Rocha
Alexandre Rocha Lima
Artur Valério Cony
Beatriz de Felipe Peruzzo
Carlos Eduardo Luiz Silva
Denis Cristiano Rech
Éderson Bortolotto
Fabio de Medeiros Marcon
João Batista Lancini
João Romeu Fabricio
Leandro Luiz Ribeiro
Lenita Moura Stefani
Luiz Carlos Farias
Miguel Ângelo Breda Canal
Nilson Sabino da Silva
Roberto Luiz Curzel
Rodrigo Santana Toledo
Rogério Francisco Balestrin

SECRETÁRIA

Solange Kirschner

MENSAGEM DA COMISSÃO ORGANIZADORA

Prezados Colegas!

Após um ano de recuperação no setor de produção animal, 2011 começa com novos desafios para a avicultura Brasileira que cada vez mais se destaca no cenário mundial, assim através do XII Simpósio Brasil Sul de Avicultura e da III Brasil Sul Poultry Fair, o Núcleo Oeste de Médicos Veterinários e Zootecnistas dá a sua contribuição ao setor.

Mantendo os ideais de capacitação dos profissionais ligados ao setor avícola, ideais esses que norteiam esse evento desde sua primeira edição e acreditando na pujança de nossa avicultura como grande geradora de riqueza e renda para a economia brasileira mais uma vez nos reunimos em Chapecó.

Por tudo isso, sejam bem vindos, Chapecó te espera.

Comissão Organizadora

PROGRAMAÇÃO

05/04/2011 – Abertura oficial

19h15 - **O preço do sucesso**
Dr. Eduardo Tevah

06/04/2011 - Palestras

08h30 - **Restrição alimentar em frangos de corte**
Prof. Dr. Antônio Mario Penz Jr.

09h30 - **Análise do ciclo de vida na cadeia avícola**
Dr. Vamilson Prudêncio da Silva Jr.

10h30 - **Intervalo para o café**

11h - **Custos da nutrição e competitividade brasileira na exportação de frangos**
Prof. Dr. Sergio Vieira

12h - **Intervalo para o almoço**

14h - **Como interpretar os dados da produção avícola para a melhoria dos resultados**
Dr. Rafael L. F. Silva

15h - **Importância do ambiente na primeira semana de vida do pinto de corte**
Dra. Dona Hill

16h - **Manejo pré abate e influência do vazio sanitário no rendimento de carcaça em frangos de corte**
Prof. Dr. Sarge Bilgili

07/04/2011 - Palestras

08h30 - **Antibioticoterapia em frangos de corte**

Prof. Dr. Hector Sumano

09h30 - **Impacto da retirada dos antimicrobianos na indústria avícola**

Prof. Dr. Marcos H. Rostagno

10h30 - **Intervalo para o café**

11h - **Manejo de frangos de corte - novas tecnologia**

Dra. Christine Maziero

12h - **Intervalo para o almoço**

14h - **Vacinas recombinantes ou vetorizadas – novas tecnologias e resultados**

Dr. Rudolf G. Hein

15h - **Eficácia da vacinação no controle da bronquite infecciosa em frangos de corte**

Dra. Jane Cook

16h - ***Escherichia coli* resistente e sua importância na produção avícola**

Dra. Lisa Nolan

SUMÁRIO

Restrição alimentar em frangos de corte.....	13
<i>Antônio Mario Penz Junior e Daniel Bruno</i>	
Custos da nutrição e competitividade brasileira na exportação de frangos	34
<i>Sergio L. Vieira</i>	
Como interpretar os dados da produção avícola para a melhoria dos resultados.....	45
<i>Rafael Lima Ferreira Silva</i>	
The early brooding period: issues and a new technology solution.....	50
<i>Dona Hill</i>	
Pre-slaughter management of broilers: carcass quality and yield.....	56
<i>Sarge F. Bilgili</i>	
Consideraciones farmacológicas de la medicación en aves comerciales...	59
<i>Héctor Sumano López, Lilia Gutiérrez Olvera e Miguel Angel Zamora</i>	
Impacto da restrição dos antimicrobianos na indústria avícola.....	121
<i>Marcos H. Rostagno</i>	
The application of the recombinant DNA technology in the development of recombinant vaccines.....	133
<i>Rudolf G. Hein</i>	
Eficácia da vacinação no controle da bronquite infecciosa em frangos de corte.....	140
<i>Jane K.A. Cook</i>	
<i>Escherichia coli</i> resistente e sua importância na produção avícola.....	148
<i>Lisa Nolan e Stephen G. Juelsgaard Dean</i>	

RESTRIÇÃO ALIMENTAR EM FRANGOS DE CORTE

Antônio Mário Penz Junior e Daniel Bruno
Nutron Alimentos Ltda

Introdução

A restrição alimentar planejada é uma prática de redução do fornecimento de ração, visando diminuição do consumo de alimento em um dado período (restrição quantitativa), ou de nutrientes (restrição qualitativa) para a redução na taxa de ganho de peso das aves (Rosa et al., 2000). Entre os objetivos desta técnica, podem ser citados:

- A diminuição dos problemas metabólicos e dos problemas locomotores (Julian, 1997) e da mortalidade por síndrome ascítica (McGovern et al., 1999), decorrentes das altas taxas de crescimento apresentadas pelas linhagens atuais de frangos de corte. Urdaneta-Rincon e Leeson (2002) relataram que no período de 1 a 49 dias de idade, à medida que o período de restrição alimentar aumentou a mortalidade dos frangos por ascite diminuiu de forma linear. O mesmo foi observado por Leu et al. (2002).
- A melhoria na conversão alimentar e a diminuição da deposição lipídica na carcaça. A melhoria na conversão alimentar, quando utilizada à restrição alimentar precoce, provavelmente é decorrente da diminuição das exigências de manutenção, devido à diminuição na taxa metabólica basal (Zubair e Leeson, 1994) e está associada a um peso corporal menor durante o crescimento inicial. Frangos submetidos à alimentação à vontade podem consumir de duas a três vezes mais energia do que necessitam para manutenção. Com isto há a tendência de ocorrer deposição lipídica (Boekholt et al., 1994). Ainda, Segundo Yu e Robinson (1992), com esta menor exigência para manutenção, depois de uma restrição alimentar, mais nutrientes poderão ser direcionados para o crescimento durante o período de realimentação, levando ao fenômeno do ganho de peso compensatório nesta fase. A redução na gordura abdominal observada em frangos submetidos à restrição alimentar pode estar ligada à diminuição do número de adipócitos, influenciada pela menor lipogênese (Zhong et al., 1995).

- A diminuição dos custos com ração. De acordo com Fontana et al. (1992), um dos pontos favoráveis ao uso desta técnica é a redução dos custos, quando a eficiência alimentar se apresenta superior, sem diminuir o peso ao abate. Estes autores verificaram que a restrição alimentar pode reduzir em até 22% o consumo de dieta inicial, uma das mais caras do ciclo produtivo de frangos de corte.

Efeitos fisiológicos da restrição alimentar

Efeitos sobre a morfologia e a fisiologia do trato gastrointestinal

Vários estudos descrevem as adaptações fisiológicas que ocorrem nas aves durante o período de restrição alimentar e, posteriormente, no período de realimentação. Entre elas está o maior peso relativo dos órgãos do trato gastrointestinal durante a realimentação (Susbilla et al., 1994), as alterações na funcionalidade das enzimas digestivas (Palo et al., 1995a), a alteração na morfologia dos enterócitos (Silva et al., 2007) e até a expressão dos transportadores de nutrientes na superfície dos enterócitos (Gilbert et al., 2008). Alguns autores ainda citam alterações adaptativas da ave após o período de realimentação, como hiperfagia e aumento na digestibilidade aparente dos nutrientes (Fassbinder-Orth e Karasov, 2006).

Para avaliar os efeitos da restrição alimentar sobre as enzimas relacionadas à digestão protéica Susbilla et al. (2003) conduziram dois experimentos, com uma linhagem australiana de frangos (Inghams 70). No primeiro experimento realizou restrição alimentar quantitativa, com base no consumo alimentar de um grupo recebendo alimentação à vontade. As aves do grupo com restrição alimentar receberam quantidade de alimento equivalente a 40% das aves do grupo alimentado à vontade, de 5 a 11 dias de idade. Como os efeitos da restrição alimentar sobre o trato gastrointestinal podem ser influenciados por uma anorexia transitória, um segundo experimento foi conduzido, avaliando o efeito da restrição alimentar levando em conta não a quantidade, mas o tempo de restrição (*meal feeding*, ou alimentação intermitente). Os frangos foram alimentados, por períodos intermitentes, durante alguns períodos do dia e ficaram em jejum durante outros, de 5 a 17 dias de idade. Imediatamente após o período de restrição, uma menor atividade

proteolítica no proventrículo foi identificada, sugerindo uma adaptação do pâncreas em resposta à menor disponibilidade de substrato. No pâncreas, de uma maneira geral, a atividade proteolítica foi diminuída pela restrição alimentar (tanto de endopeptidases quanto de exopeptidases) e em menor extensão pela alimentação intermitente. O peso do pâncreas também diminuiu após o período de restrição alimentar. Estas alterações fisiológicas podem explicar a redução na retenção de nitrogênio apresentada pelas aves. No entanto, as atividades das peptidases do intestino delgado foram aumentadas durante o período de restrição, não sendo afetadas nas aves em regime de alimentação intermitente. Isto demonstrou que a restrição alimentar possui efeitos distintos nos diferentes órgãos e enzimas do trato gastrointestinal. Estas observações foram confirmadas por Palo et al. (1995a), que também observaram que a restrição alimentar de 7 a 14 dias de idade reduziu a atividade da fosfatase alcalina no jejuno, da amilase e da tripsina pancreática aos 14 dias de idade, o que não afetou as atividades destas enzimas aos 21 e aos 42 dias de idade. Aos 21 dias de idade, as atividades relativas da maltase e da sacarase jejunal foram maiores nas aves do grupo restrito. Após o período de realimentação, Fassbinder-Orth e Karasov (2006) observaram maior atividade enzimática em frangos submetidos à restrição alimentar e realimentados, seguidas de frangos restritos, e por fim, de aves mantidas com alimentação à vontade durante todo o período experimental.

Yang et al. (2009) distribuíram frangos da linhagem Ross em 4 tratamentos, tendo eles dois níveis de energia (13,4 e 12,0 MJ/kg) e dois níveis protéicos (184 e 230 g/kg). Os tratamentos foram impostos aos frangos de 8 a 14 dias de idade. De 1 a 7 dias e 15 a 42 dias de idade, todas as aves foram alimentadas à vontade, com os mesmos níveis de nutrientes. Imediatamente após o período de restrição, o nitrogênio ureico no sangue e os pesos relativos do coração e do músculo do peito foram menores nas aves com restrição protéica, perdurando estes efeitos até 42 dias de idade. A restrição energética diminuiu a glicose plasmática, a gordura abdominal e o peso intestinal.

Gilbert et al. (2008) também observaram o efeito da restrição alimentar sobre alguns transportadores de nutrientes da superfície intestinal. Em consequência à restrição alimentar, a expressão dos transportadores de peptídeos e de aminoácidos aumentou aos sete

dias de idade, indicando que a restrição alimentar pode modular a expressão gênica de proteínas relacionadas à absorção de nutrientes. Estes autores citaram Ferraris e Carrey (2000), que cogitaram que a restrição alimentar pode promover uma maior expressão gênica na proporção de células intestinais com atividade transportadora de nutrientes.

Para verificar os efeitos da restrição alimentar sobre a morfologia do trato gastrointestinal, Palo et al. (1995b) distribuíram frangos machos, da linhagem Ross, em dois tratamentos, um recebendo alimentação à vontade de 1 a 48 dias de idade, e outro em restrição alimentar de 7 a 14 dias de idade. O peso corporal e o peso relativo dos órgãos do sistema gastrointestinal foram reduzidos pela restrição alimentar aos 14 dias de idade. Também foi observada uma diminuição no número de células do jejuno. Todos os órgãos voltaram ao peso normal após a realimentação, bem como todos os valores dos constituintes celulares avaliados (proteína, RNA e DNA). Os pesos relativos do proventrículo, da moela, do intestino delgado, do fígado e do pâncreas foram pouco afetados pela restrição alimentar e voltaram mais rapidamente ao normal após a realimentação do que o peso corporal. Por outro lado, Silva et al. (2007) observaram que aves submetidas à restrição alimentar (30% da alimentação à vontade) apresentaram, aos 14 dias de idade, enterócitos do intestino delgado com menor área nas extremidades.

Vários autores relataram os efeitos da restrição alimentar durante a primeira semana de vida sobre a morfologia e a funcionalidade das células intestinais e do crescimento dos órgãos do sistema digestório. Noy et al. (2001) demonstraram que o desenvolvimento destes tecidos é alto nos primeiros dias após a eclosão, em condições em que as aves não sofreram privação de alimento. Uni et al. (1998) observaram que frangos sem acesso à alimentação por 36 horas após a eclosão apresentaram menor altura de vilosidade, menor profundidade de cripta e menor crescimento em todos os segmentos intestinais. O atraso no fornecimento da alimentação por 48 horas após a eclosão também causou alterações na dinâmica da produção de mucinas no intestino delgado, proteínas relacionadas com a absorção de nutrientes e a proteção do epitélio intestinal (Uni et al., 2003). Noy et al. (2001) relataram que em perus privados de alimento por 48 horas após a eclosão, algumas alterações prejudiciais ao epitélio intestinal foram

notadas. As aves com acesso ao alimento imediatamente após à eclosão absorveram melhor a gema residual presente no saco vitelínico e os nutrientes exógenos, apresentando maior desenvolvimento do intestino delgado. Nestas aves, o intestino delgado aumentou de 3,8% do peso corporal para 8,9% nas 48 horas após a eclosão, em comparação com as aves restritas, em que o peso relativo do órgão não atingiu o mesmo crescimento, correspondendo à somente 4,5% do peso corporal no mesmo período). Neste estudo, o atraso ao acesso de alimento diminuiu a taxa de crescimento das vilosidades e o comprimento dos enterócitos em todos os segmentos intestinais até o sexto dia pós-eclosão. Ainda, houve diminuição na proporção de células em proliferação nas criptas intestinais, sendo observado aumento na proliferação após a realimentação. Estas diferenças também foram observadas por Geyra et al (2001), que identificaram que a privação de alimentos por 48 horas após a eclosão levou à diminuição no tamanho das criptas no jejuno e no duodeno, no número de criptas por vilão, na proliferação de criptas, na área das vilosidades e na taxa de migração dos enterócitos. Dos segmentos intestinais, o duodeno foi o mais afetado.

Efeitos sobre o sistema imunológico

A absorção das imunoglobulinas presentes na gema residual do saco vitelínico é retardada quando há ausência de alimentos no trato entérico, que estimula os movimentos anti-peristálticos responsáveis por transportar nutrientes desta estrutura para o duodeno (Juul-Madsen et al., 2004). Estes autores observaram que a restrição alimentar por 24 e 48 horas após a eclosão promoveu a diminuição ou o atraso no aparecimento de determinadas populações de leucócitos sanguíneos e alteração na expressão de antígenos do Complexo de Histocompatibilidade Maior (MHC), nas células B. Também observaram que as aves que não consumiram alimento nas primeiras 24 horas apresentaram peso ao abate 1,4% menor do que aquelas alimentadas à vontade. Já nas aves em restrição por 48 horas esta diferença foi de 6,1%.

Por outro lado, a restrição alimentar em fases posteriores do ciclo de produção pode amenizar os efeitos negativos do estresse térmico sobre o sistema imunológico (Khajavi et al, 2003). Estes

autores conduziram um experimento em que frangos de duas linhagens (Ross e Avian), separados por sexo, foram alimentados à vontade ou com restrição alimentar de 11 a 20 dias de idade (alimentados dia sim e dia não). Posteriormente, de 35 a 41 dias de idade, todas as aves foram divididas em dois grupos, um mantido em ambiente termoneutro (33°C) e outro em estresse térmico (39°C). Aos 42 dias de idade, o estresse térmico diminuiu a quantidade de células T citotóxicas (CD8⁺), T-helper (CD4⁺) e o título de anticorpos em resposta aos antígenos (células vermelhas sangüíneas de carneiro, SRBC), aumentando a razão entre heterófilos e neutrófilos (H/L). No entanto, nas aves restritas, a diminuição das células CD4⁺ e da produção de antígenos foi menos pronunciada do que nas aves alimentadas à vontade. Nas aves em condições de termoneutralidade não houve diferenças entre a relação H/L para os diferentes regimes de alimentação. No entanto, em condição de estresse térmico, nas aves alimentadas à vontade, esta relação foi maior do que nas aves restritas. Assim, a diminuição da função imune das aves submetidas ao estresse térmico foi menor naquelas submetidas a um regime de restrição em comparação com as aves alimentadas à vontade. Porém, outros autores relataram em aves reprodutoras submetidas a regimes de restrição alimentar, um aumento na concentração plasmática de hormônios relacionados ao estresse (corticoesterona), bem como maior liberação desta substância em resposta à contenção manual, que possui efeito depressor sobre o sistema imune (de Jong et al., 2002). Por outro lado, Fassbinder-Orth e Karasov (2006) relataram não haver alterações nas funções imunes de aves submetidas à restrição alimentar, incluindo a massa da bursa de Fabrício e do baço, o conteúdo de IgA no intestino, ao qual os autores atribuíram o fato de todas as alterações estarem direcionadas às modificações digestivas para a adaptação à restrição alimentar e posterior realimentação.

Idade de aplicação e intensidade da restrição alimentar

De acordo com as pesquisas da Embrapa, o melhor momento para a aplicação de um programa de restrição alimentar é entre a segunda e a terceira semanas de idade das aves (Rosa et al., 2000). Fontana et al. (1992) observaram que frangos restritos na fase inicial de vida são capazes de utilizar maior nível de proteína (26 vs 21%) para aumentar sua taxa de crescimento na realimentação.

Na primeira semana de idade, os pintos ainda são muito frágeis para suportar o estresse do jejum, podendo ocorrer aumento na deposição lipídica na carcaça (Zhan et al., 2007) e alterações nas células satélites, que proporcionarão a diminuição na hipertrofia de células da musculatura esquelética (Velleman e Mozdziak, 2005). A restrição de alimento nesta fase ainda pode levar à diminuição na habilidade dos pintos em lidar com os desafios sanitários do meio ambiente, devido a uma baixa resistência imunológica (Juul-Madsen et al., 2004), e a alterações na altura das vilosidades intestinais (Noy et al., 2001). Por outro lado, a restrição alimentar após 21 dias de idade, dependendo da idade de abate, não possibilitará um tempo suficiente para as aves apresentar ganho compensatório, recuperando o peso perdido durante a restrição (Rosa et al., 2000). Pan et al. (2005) observaram que frangos submetidos à restrição alimentar (sendo alimentados somente 8 horas por dia) de 7 a 21 dias, não recuperaram o peso aos 49 dias de idade, enquanto que frangos submetidos a este mesmo regime de alimentação, mas somente dos 7 aos 14 dias de idade, tiveram tempo suficiente para atingir o mesmo peso de abate das aves alimentadas à vontade. No entanto, Fontana et al. (1992) não observaram efeito da restrição alimentar precoce (a partir de 4 dias de idade, até 10 ou 11 dias de idade), em relação às aves alimentadas à vontade sobre a gordura abdominal, o peso de moela, a gordura na carcaça e no fígado, aos 49 dias de idade.

Estes dados são reforçados por aqueles de Urdaneta-Rincon e Leeson (2002), que demonstraram que a restrição alimentar deve ser aplicada em uma fase mais inicial do ciclo de vida de frangos. Também, a restrição alimentar não deve ser muito severa, para que seja observada a recuperação do peso corporal e uma redução na mortalidade. Em um primeiro momento, estes autores, ao realizarem

restrição alimentar de 5 a 42 dias, em pintos machos, da linhagem Ross, observaram que em relação às aves consumindo dieta à vontade, a redução de 5, 10 e 15% da quantidade consumida pelo grupo controle acarretou em prejuízo no desempenho das aves, com redução linear no peso corporal e no ganho de peso, com menor peso de carcaça e rendimento de peito, sem causar diminuição da porcentagem de gordura abdominal. No entanto, a mortalidade das aves com maior nível de restrição alimentar (15%) foi significativamente menor do que daquelas do grupo controle. Posteriormente, os mesmos autores realizaram dois experimentos, em que as aves foram alimentadas com 90% da quantidade de ração das aves do grupo controle, em diversos períodos (de 5 a 9, 5 a 14, 5 a 19, 5 a 24 ou 5 a 29 dias, no experimento 1, e de 14 a 17, 14 a 20, 14 a 23, 14 a 26 ou 14 a 29 dias, no experimento 2). Em ambos experimentos, as aves em restrição alimentar cresceram mais lentamente, de modo que a diferença entre o peso corporal das aves do grupo controle e dos grupos recebendo restrição em diferentes períodos tendeu a diminuir dos 14 aos 49 dias de idade, indicando ganho compensatório. Já a conversão alimentar até os 42 dias de idade melhorou linearmente com o aumento do período de restrição alimentar. Também, aos 42 dias de idade, o rendimento de peito diminuiu linearmente com o aumento do período de restrição, o que pode estar relacionado à menor ingestão de aminoácidos e de energia. Aos 49 dias de idade não foram observadas diferenças.

Ainda, segundo Rosa et al. (2000), após terminado o período de restrição alimentar, as aves não podem apresentar uma redução de mais de 12% no seu peso corporal. Se a redução for maior que 12%, o ganho de peso compensatório no período de realimentação, estará comprometido e, inevitavelmente, as aves apresentarão redução no peso de abate. Segundo os autores, em resposta à restrição alimentar, as aves buscam satisfazer suas necessidades energéticas para manutenção das suas atividades primeiramente através do glicogênio hepático, seguido das reservas de gordura e das proteínas musculares. A partir do momento em que as aves passam a mobilizar tecido protéico, a restrição alimentar torna-se indesejável, pois mais dificilmente irá haver recuperação de peso no período de realimentação, havendo redução no peso de abate.

Restrição alimentar e seus efeitos sobre o desempenho

Leone et al (2001) realizaram um trabalho em que o objetivo foi verificar o efeito da restrição protéica e energética em frangos machos (Ross) submetidos a diferentes temperaturas. As aves foram divididas em três grupos, cada mantido em galpões com temperaturas constantes (18, 25 e 33°C) de 1 a 42 dias de idade. De 1 a 7 e de 15 a 42 dias de idade todas as aves receberam a mesma dieta. Entretanto, de 7 a 14 dias de idade, dentro de cada galpão climatizado, os pintos foram submetidos a três programas alimentares distintos – um grupo controle, recebendo uma ração contendo 2850 kcal de EM/kg de ração e 20% de proteína bruta (relação energia (E): proteína (P) de 142,5); um grupo com restrição energética (ração contendo 2565 kcal de EM/kg, 20% de proteína bruta e E:P de 128,25); um grupo com restrição protéica (ração contendo 2850 kcal de EM/kg, 15% de proteína bruta e E:P de 190,0). Aos 14 dias de idade, apenas as aves em restrição protéica e mantidas a 18°C apresentaram peso corporal significativamente menor do que as aves do grupo controle, sugerindo que a alteração na relação entre a energia e a proteína é mais efetiva em causar alteração no peso corporal em ambientes frios. Nas outras idades, independente da temperatura, o peso corporal não foi influenciado pelos programas alimentares, sendo os pesos estatisticamente semelhantes, o que levou os autores a concluir de que houve tempo suficiente para que as aves apresentassem ganho compensatório. No entanto, numericamente pode ser observado que os pesos corporais das aves aos 42 dias foram muito semelhantes no galpão com 25°C (1917, 1904 e 1909 g, respectivamente para as aves controle, com restrição energética e restrição protéica), mas tenderam a serem menores para os grupos com restrição em relação ao controle, no galpão com 18°C (1957, 1910 e 1844 g) e no galpão com 33°C (1419, 1366 e 1395 g) (respectivamente para as aves controle, com restrição energética e restrição protéica). Assim, é possível inferir que houve tendência da restrição de nutrientes em exercer maior efeito em condições de estresse térmico do que em condição de termoneutralidade.

Leeson e Zubair (1997) compararam o desempenho de pintos machos (Ross vs Arbor Acre) alimentados à vontade ou com restrição alimentar de 6 a 12 dias de idade (dois grupos, um com

restrição quantitativa, recebendo metade da quantidade de ração do grupo à vontade, ou qualitativa, recebendo a mesma ração do grupo à vontade, mas diluída em 50%, através da adição de casca de soja). Os autores observaram que, apesar do ganho de peso das aves restritas serem maior do que o daquelas recebendo alimentação à vontade no período de realimentação (12 a 21 dias), estas ainda apresentou melhor desempenho. Os resultados sugerem que houve ganho compensatório nas aves restritas, mas que devido à severidade da restrição e o curto período após a realimentação, não conseguiram acompanhar o desempenho das alimentadas à vontade.

Por outro lado, Mazzuco et al. (2000) realizaram restrição alimentar qualitativa no mesmo período do experimento relatado anteriormente (7 a 14 dias), através da diluição de uma dieta inicial (21,5% de PB e 3.050 kcal/kg de EM) com 25 e 50% de casca de soja (resultando em dietas com 2.463 e 1.875 kcal/kg, e 18,7 e 15,5% de PB, respectivamente), de forma contínua, ou então intercalando as dietas diluídas com dieta controle, nos dias 8, 10 e 12 de idade. Os autores não observaram ganho compensatório. Numericamente, aos 42 dias de idade, as aves cuja dieta foi diluída com 25% de casca de soja apresentaram menor peso corporal do que as aves que receberam a dieta controle (embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significativas). Já as aves alimentadas com a dieta diluída com 50% de casca de soja foram significativamente mais leves. A conversão alimentar foi significativamente melhor para as aves do grupo controle, quando comparadas com as aves dos outros grupos. As mortalidades por morte súbita, ascite e outras causas não variou entre os tratamentos. Os autores atribuíram a não observação de ganho compensatório à linhagem dos frangos utilizada, que tem crescimento inicial lento, apesar de não citarem no trabalho a linhagem empregada.

Leu et al. (2002) avaliaram o desempenho de frangos da linhagem Ross, submetidos a dois programas de restrição alimentar de 7 a 21 dias de idade. As aves ficavam em jejum por 10 (restrição mais branda) e 14 horas/dia, em relação aos frangos que receberam alimentação à vontade. O ganho de peso no período em que as aves receberam alimentação restrita foi menor, quanto maior foi a intensidade da restrição. Entretanto, no período total do experimento (7 a 42 dias de idade), o consumo de ração, o peso e o ganho de

peso aos 42 dias de idade foram estatisticamente inferiores no grupo cuja restrição durou 14 horas/dia, durante o período de 7 a 21 dias de idade, não diferindo os resultados entre os grupos que receberam alimentação à vontade e restrição mais branda (10 horas). Esta aproximação de desempenho do grupo com restrição mais branda em relação ao grupo com alimentação à vontade foi decorrente de ganho compensatório, o que foi evidenciado pelo maior ganho de peso relativo (diferença entre o ganho de peso de 22 a 42 e o ganho de peso entre 7 e 21 dias de idade) do grupo com restrição mais branda em relação ao grupo com alimentação à vontade. Ainda, os frangos em regime de restrição alimentar apresentaram estatisticamente maior viabilidade (96,15 e 94,66%, para os grupos com restrição de 14 e 10 horas diárias, respectivamente) do que o grupo à vontade (86,11%). O fator europeu de produção foi maior para o grupo com restrição alimentar mais branda. Assim, a restrição alimentar de 7 a 21 dias, com 10 horas de jejum mostrou-se mais vantajosa, de modo que as aves apresentaram desempenho semelhante a aquelas alimentadas à vontade e tiveram maior viabilidade e maior fator de produção.

Cornejo et al (2007) realizaram restrição qualitativa em frangos Hubbard, através da diminuição dos níveis de energia metabolizável e do aumento dos níveis de proteína bruta da dieta. Isto foi com o intuito de diminuir a relação energia: proteína da dieta. As aves foram divididas em quatro grupos, um grupo controle, com alimentação à vontade e nos outros três grupos a restrição alimentar foi dada de 7 a 14, de 7 a 21 e de 22 a 35 dias de idade. O ganho de peso acumulado (1 a 49 dias de idade) dos frangos do grupo controle foi estatisticamente superior àquele dos frangos do grupo que recebeu restrição de 7 a 21 dias de idade, enquanto que os frangos dos outros grupos apresentaram valores intermediários, não diferindo estatisticamente deles.

Leeson e Zubair (1997) observaram o efeito de a restrição alimentar de 6 a 12 dias de idade na retenção de nitrogênio e na energia metabolizável em frangos machos (Ross vs Arbor Acre). Os autores compararam um grupo de frangos alimentados à vontade com um grupo que recebeu restrição alimentar tanto qualitativa (isso é, a mesma ração do grupo à vontade, mas diluída em 50%, através da adição de casca de soja), quanto quantitativa (a mesma dieta do grupo à vontade, mas a quantidade correspondendo a 50% deste grupo). As aves com restrição quantitativa usaram a energia mais

eficientemente no período acumulado, sendo a relação energia metabolizável: ganho de peso menor neste grupo (4,39 kcal/g), em relação ao grupo alimentado à vontade (4,69 kcal/g), ou do grupo recebendo restrição quantitativa (4,66 kcal/g). Não houve diferenças significativas quanto à energia metabolizável aos 19 dias de idade. Houve também maior retenção de nitrogênio durante o período de realimentação nas aves dos grupos restritos, contrariamente ao observado durante o período de restrição, em que as aves consumindo ração à vontade apresentaram maior retenção de nitrogênio. Estes mesmos autores também estudaram o efeito da composição nutricional das dietas durante o período de realimentação. Em um experimento, observaram o efeito de diversos níveis de lisina (1.25, 1.38, 1.51, 1.63, 1.76 ou 1.88%) e os efeitos de diferentes níveis de proteína bruta (22 a 29%) e de energia metabolizável (3000 a 3500 kcal/kg). Eles concluíram que não há benefício do aumento destes nutrientes imediatamente após o fim do período de restrição, de modo que a proteína bruta e a lisina influenciaram negativamente no desempenho. No caso da energia metabolizável da dieta, houve influência positiva sobre o desempenho, apesar de esta melhor resposta ter sido associada a um aumento na gordura abdominal.

Restrição alimentar e efeito sobre as características de carcaça

Após os sete dias de idade

Um dos efeitos que se almeja atingir com um programa de restrição alimentar é a melhoria das características de carcaça, diminuindo a quantidade de gordura (Zhan et al, 2007). Leone et al (2001) realizaram restrição alimentar qualitativa (protéica ou energética) em frangos da linhagem Ross, de 7 a 14 dias de idade, mantidos em diferentes temperaturas ambientais (18, 25 e 33 °C). Os autores observaram que aos 14 dias de idade, em relação ao grupo controle, as aves alimentadas com dietas com menor quantidade de proteína bruta apresentaram maior porcentagem de gordura na carcaça, quando mantidas à 18 e 25°C, e menor porcentagem de proteína na carcaça quando mantidas à 25 e 33°C.

Entretanto, aos 42 dias de idade, esta diferença não foi mantida, apresentando todas as aves a mesma composição de carcaça.

Por outro lado, uma menor deposição de gordura no fígado, em decorrência da restrição alimentar, foi relatada por Cornejo et al. (2007). Os autores realizaram restrição qualitativa em frangos Hubbard, através da diminuição dos níveis de energia metabolizável e do aumento dos níveis de proteína bruta da dieta, com o intuito de diminuir a relação energia: proteína. As aves foram divididas em 4 grupos, um grupo controle, e outros três em que a restrição foi dada de 7 a 14 dias, 7 a 21 e 22 a 35 dias de idade. Numericamente, aos 49 dias de idade o escore médio de infiltração gordurosa no fígado foi menor em todos os grupos que receberam restrição alimentar. Em relação à composição química do fígado, a percentagem de gordura foi menor nos frangos de todos os grupos restritos, enquanto que a percentagem de proteína bruta foi maior nos frangos do grupo que recebeu dieta restrita por mais tempo (7 a 21 dias), em relação aos frangos do grupo controle. Já nos grupos que receberam dieta restrita por uma semana, a percentagem de proteína bruta foi intermediária, não diferindo estatisticamente de ambos, possivelmente em decorrência da maior ingestão de proteína e menor ingestão de gordura nos grupos em restrição. Os valores de triglicerídios plasmáticos não foram afetados pela restrição alimentar.

A restrição de nutrientes distintos na dieta pode ter como consequência efeitos diferenciados sobre as características de carcaça. Yang et al (2009) avaliaram a restrição de nutrientes de 8 a 14 dias de idade, distribuindo aves da linhagem Ross em 4 tratamentos - dois níveis de energia (13,4 e 12 MJ/kg), e dois níveis protéicos (230 e 184 g/kg). As aves recebendo dieta com baixos níveis de energia tiveram menor deposição de gordura, enquanto a redução protéica diminuiu o rendimento de peito aos 14 e 42 dias. Ambos os tipos de restrição levaram a menores coeficientes de metabolizabilidade durante o período de restrição. Outra observação importante deste estudo foi a correlação entre a restrição alimentar e a expressão de genes que regulam a deposição de proteína e de energia. A diminuição na deposição protéica na musculatura do peito foi correlacionada com o aumento na expressão de miostatina. Esta observação é consistente com aquela de outros autores, que evidenciaram influência negativa desta proteína sobre a hipertrofia e a hiperplasia muscular (Mcpherron et al.,1997 CITADO EM YANG

ET AL., 2009). Além disto, estes autores ainda observaram que a restrição de energia levou à diminuição na expressão de leptina na gordura abdominal durante o período de restrição, relacionada com a diminuição da hipertrofia de adipócitos neste tecido.

Antes dos sete dias de idade

A aplicação de a restrição alimentar já na primeira semana de idade dos pintos não é recomendada, havendo evidências de que quando aplicada neste período, conseqüências negativas podem ocorrer em relação à qualidade da carcaça. Uma das conseqüências da aplicação deste manejo neste período é o fenômeno da programação metabólica, em que os níveis nutricionais no início da vida dos pintos podem levar a alterações metabólicas que irão repercutir posteriormente, mesmo na ausência dos fatores que causaram esse fenômeno. Nesta fase as aves são muito sensíveis à influência da composição da dieta e possuem maiores exigências nutricionais, devido a uma taxa metabólica mais alta (Camacho et al., 2004). Zhan et al (2007) aplicaram um programa de restrição alimentar de 1 a 21 dias, com aves mantidas em jejum por 4 horas por dia, e concluíram que isto levou a uma maior deposição lipídica no abdômen e obesidade aos 63 dias de idade. Aos 21 dias, imediatamente após o período de restrição, eles observaram menores rendimentos de peito, rendimento de carcaça, e porcentagem de gordura abdominal e maior conteúdo de gordura no músculo do peito. Já aos 63 dias de idade a porcentagem de gordura abdominal foi contrariamente maior nas aves em restrição, enquanto que o conteúdo de gordura no músculo do peito diminuiu e as outras características de carcaça não foram alteradas. Os autores observaram também que aos 63 dias de idade houve aumento na atividade das enzimas geradoras de NADPH das aves restritas, e diminuição da atividade da lipase sensível ao hormônio (HSL) no fígado e na gordura abdominal, e aumento da atividade da lipase lipoprotéica na gordura abdominal. As enzimas geradoras de NADPH dão suporte à lipogênese. A HSL, por outro lado, tem efeito oposto, mobilizando ácidos graxos dos adipócitos para a corrente sanguínea, para o processo de lipólise. Assim, estas observações são consistentes com um quadro de aumento na atividade lipogênica das aves restritas.

A programação metabólica foi também observada por Fontana et al. (1992). Os autores restringiram dois grupos de frangos, um dos 4 aos 10 e outro dos 4 aos 11 dias de idade. Aos 49 dias, as aves alimentadas à vontade, quando comparadas com as aves restritas, apresentaram maior quantidade de VLDL e LDL no plasma. Aos 28 dias de idade, as aves restritas apresentaram aumento na concentração plasmática de triglicerídios e lipoproteínas, bem como na lipogênese, indicando que a restrição no início da vida levou a alterações metabólicas aos 28 dias consistentes com atividade lipogênica.

Outra consequência da aplicação da restrição alimentar já na primeira semana de vida é as alterações no crescimento das células satélites musculares. Antes da eclosão e logo após este evento, a continuação do crescimento da musculatura esquelética é dependente da proliferação e da diferenciação das células satélites miogênicas. Estas células doam seus núcleos para as fibras musculares adjacentes, levando ao crescimento muscular a partir da hipertrofia celular, através da síntese proteica. O fator de crescimento dos fibroblastos-2 (FGF2) participa deste processo, sendo um estimulador da proliferação das células satélites e inibidor da diferenciação destas. Para que esta proteína se ligue aos seus receptores na superfície das células e assim expresse sua atividade, ela deve interagir com co-receptores, as proteoglicanas heparano-sulfato (HSPG), sendo as sindecanas e glipicanas as principais HSPG. Velleman e Mozdziak (2005) mantiveram um grupo de aves em jejum hídrico e alimentar durante três dias após a eclosão, sendo alimentadas à vontade de 4 a 7 dias, e outro grupo alimentado à vontade por todo o período experimental. Os autores avaliaram a concentração de HSPG, de sindecanas e de glipicanas no músculo peitoral das aves. Eles observaram que a concentração das HSPG diminuiu nas aves em restrição a partir do segundo dia. A expressão de sindecana não alterou, enquanto a expressão da glipicana diminuiu durante o período de restrição, mas foi maior do que das aves consumindo ração à vontade após a realimentação. Estes dados servem de evidência de que a restrição alimentar no início da vida dos pintos pode afetar a habilidade de resposta das células satélites. Moore et al. (2005) observaram que pintos em jejum durante os 3 primeiros dias de vida apresentaram menor atividade mitótica nas células satélites da musculatura esquelética do peito e

depleção nas células satélites em proliferação, conservando no entanto as células de reserva.

Relação com as doenças metabólicas

As altas taxas de crescimento nos frangos modernos, em decorrência dos recentes avanços na nutrição e do melhoramento genético, estão associadas a algumas desordens metabólicas, entre elas a ascite, que levam a aumento nas taxas de mortalidade das aves. Rápida taxa de crescimento, em conjunção com uma alta taxa metabólica basal aumentam a demanda por oxigênio, levando a um déficit de oxigênio que excede a capacidade pulmonar em provê-lo. Em decorrência deste fato, há um aumento na concentração de hemoglobina e de eritrócitos para compensar a falta de oxigênio, levando ao aumento na viscosidade do sangue e na hipertensão pulmonar. Com isto, há um aumento na carga no ventrículo direito do coração, culminado com hipertrofia e a dilatação e, por fim, a falência da atividade desta área cardíaca, levando ao aumento da pressão portal, edema e ascite (McGovern et al, 1999). Assim, a diminuição na taxa inicial de crescimento das aves, através da restrição alimentar, pode amenizar a incidência deste problema. Os autores aplicaram restrição alimentar dos 7 aos 16 dias de idade (quando somente 18 gramas de ração foram administrados às aves), sendo após disto restabelecida a alimentação à vontade. A restrição alimentar diminuiu significativamente a taxa de mortalidade (6,3%, em comparação com 15,9% nas aves alimentadas à vontade) e diminuiu o escore médio de ascite (0,61, comparado com 0,87). Ainda, foi observada nas aves restritas menor área total e percentual cardíaca, área ventricular direita, peso ventricular direito, área total cardíaca, peso total do coração. A conclusão do trabalho é de que a restrição alimentar permitiu que o desenvolvimento cardíaco acompanhasse o desenvolvimento corporal das aves.

Outros autores também observaram menor incidência de ascite em frangos submetidos à restrição alimentar. Acar et al. (1995) relataram menor incidência de ascite em frangos submetidos a dois regimes de restrição alimentar (recebendo quantidade de energia metabolizável correspondente à 75% das aves consumindo ração à vontade, um grupo com restrição de 4 a 11 dias de idade, e

outro, de 7 a 14 dias de idade). As aves restritas apresentaram menor porcentagem do músculo *Pectoralis major*.

Conclusões

A restrição alimentar, quando bem empregada, pode levar à diminuição da incidência de doenças metabólicas e mortalidade em frangos de corte. No entanto, alguns cuidados devem ser tomados quanto ao período em que é aplicado este manejo, devendo ser evitado na fase pré-inicial e quando as aves se encontram próximo da idade de abate. Também, cuidados devem ser tomados quanto à severidade da restrição. Alguns estudos expostos nesta revisão mostram que a restrição alimentar causa seus efeitos sobre o desempenho não somente através da privação de nutrientes. Alterações fisiológicas foram observadas, algumas delas inclusive após a retirada da restrição, podendo levar a efeitos permanentes sobre o crescimento e as características de carcaça dos frangos. Antes da introdução deste manejo, deve ser levado em consideração a linhagem genética das aves, o período de vida em que será aplicado e a intensidade de aplicação da restrição alimentar. As avaliações devem ser conduzidas visando identificar se as aves estão atingindo um peso ao abate proporcional ao que teriam com a alimentação à vontade e se a qualidade da carcaça não está sendo afetada negativamente.

Referências bibliográficas

- ACAR, N; SIZEMORE, FG; LEACH, GR; WIDEMAN, RF JR, OWEN, RL; BARBATO, GF. Growth of broiler chickens in response to feed restriction regimens to reduce ascites. **Poult Sci.** 74(5):833-43, 1995.
- BOEKHOLT, H; PH. VAN DER GRINTEN, VVAM; SCHREURS, M; LOS, JN; LEFFERING, CP. Effect of dietary energy restriction on retention of protein, fat and energy in broiler chickens. **Br. Poult. Sci.** 35:603–614, 1994.
- CAMACHO, MA; SUAREZ, ME; HERRERA, J.G; CUCA, JM; CM, CARCIA-BOJALIL. Effect of age of feed restriction and microelement supplementation to control ascites on production and carcass characteristics of broilers. **Poult. Sci.** 83:526–532, 2004.
- CORNEJO, S.; GADELHA, AC; POKNIAK, J, VILLOUTA, G. Qualitative feed restriction on productive performance and lipid metabolism in broiler chickens. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, 59(6):1554-1562, 2007.
- FASSBINDER-ORTH, CA; KARASOV, WH. Effects of Feed Restriction and Realimentation on Digestive and Immune Function in the Leghorn Chick. **Poult. Sci.** 85:1449–1456, 2006.
- FERRARIS, RP; CAREY, HV. Intestinal transport during fasting and malnutrition. **Annu Rev Nutr.** 20:195–219, 2000.
- FONTANA, EA; WEAVER, WD JR; WATKINS, BA; DENBOW, DM. Effect of early feed restriction on growth, feed conversion, and mortality in broiler chickens. **Poult Sci.** 71(8):1296-305, 1992.
- GEYRA, A; UNI, Z; SKLAN, D; The effect of fasting at different ages on growth and tissue dynamics in the small intestine of the young chick. 1: **Br J Nutr.**, 86(1):53-61, 2001.
- GILBERT, ER; LI, H.; EMMERSON, DA; WEBB JR, KE; WON, EA. Dietary Protein Quality and Feed Restriction Influence Abundance of Nutrient Transporter mRNA in the Small Intestine of Broiler Chicks. **J. Nutr.** 138: 262–271, 2008.
- JULIAN, RJ. Causes and prevention of ascites in broilers. **Zootec. Int.** 4:52–53, 1997.
- JUUL-MADSEN, HR; SU, G; SØRENSEN, P. Influence of early or late start of first feeding on growth and immune phenotype of broilers. **Br. Poult. Sci.**, 45(2):210–222, 2004.

KHAJAVI, M; RAHIMI, S; HASSAN, ZM; KAMALI, MA; MOUSAVI, T. Effect of feed restriction early in life on humoral and cellular immunity of two commercial broiler strains under heat stress conditions. **Br. Poult. Sci.** 44(3):490–497, 2003.

LEESON, S; ZUBAIR, AK. Nutrition of the Broiler Chicken Around the Period of Compensatory Growth. **Br. Poult. Sci.** 76:992–999, 1997.

LEONE, ER; BERNAL, FEM; FURLAN, RL; MALHEIROS, EB; MACARI, M. Efeitos da Restrição Alimentar Protéica ou Energética sobre o Crescimento de Frangos de Corte Criados em Diferentes Temperaturas Ambiente. **Rev. bras. zootec.**, 30(3):1058-1064, 2001 (Suplemento 1).

LEU, WMK; COTTA, JTB; DE OLIVEIRA, AIG; RODRIGUES, PB. Desempenho de frangos submetidos à restrição alimentar na fase inicial em diferentes sistemas de criação. **Ciênc. agrotec.**, Lavras, 26(3):610-617, 2002.

MAZZUCO, H; GUIDONI, AL; JAENISCH, FR. Efeito da restrição alimentar qualitativa sobre o ganho compensatório em frangos de corte. **Pesq. agropec. bras.**, 35(3):543-549, 2000.

McGOVERN, RH; FEDDES, JJR; ROBINSON, FE; HANSON, JA. Growth Performance, Carcass Characteristics, and the Incidence of Ascites in Broilers in Response to Feed Restriction and Litter Oiling. **Poult. Sci.** 78:522–528, 1999.

MCPHERRON, AC; LAWLER, AM; LEE, SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. **Nature**, 387: 83–90., 1997.

MOORE, DT; FERKET, PR; MOZDZIAK, PE. Early post-hatch fasting induces satellite cell self-renewal. **Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.** 142(3):331-9, 2005.

NOY, Y; GEYRA, A; SKLAN, D. The Effect of Early Feeding on Growth and Small Intestinal Development in the Posthatch. **Poult. Poult. Sci.** 80:912–919, 2001.

PALO, PE; SELL, JL; PIQUER, FJ; VILASECA, L; SOTO-SALANOVA, MF. Effect of early nutrient restriction on broiler chickens. Performance and digestive enzyme activities. **Poult Sci.** 74(9):1470-83, 1995a.

PALO, PE; SELL, JL; PIQUER, FJ; SOTO-SALANOVA, MF; VILASECA, L. Effect of early nutrient restriction on broiler chickens. 1. Performance and development of the gastrointestinal tract. **Poult. Sci.** 74(1):88-101, 1995b.

PAN, J-Q; TAN, X; LI, J-C; SUN, W-D; WANG, X-L. Effects of early feed restriction and cold temperature on lipid peroxidation, pulmonary vascular remodelling and ascites morbidity in broilers under normal and cold temperature. **Br. Poult. Sci.** 46(3):374-381, 2005.

ROSA, PS; ÁVILA, VS; JAENISCH, FRF. Restrição alimentar em frangos de corte: como explorar suas potencialidades. **CT / 250 / Embrapa Suínos e Aves**, Julho/2000, p. 1-4.

SILVA, AV; MAYORKA, A; BORGES, SA; SANTIN, E; BOLELI, IC; MACARI, M. Surface area of the tip of the enterocytes in small intestine mucosa of broilers submitted to early feed restriction and supplemented with glutamine. **Intl J Poult. Sci.**, 6:31 - 35, 2007.

SUSBILLA, JP; FRANKEL, TL; PARKINSON, G; GOW, CB. Weight of internal organs and carcass yield of early food restricted broilers. **Br. Poult. Sci.**, 35: 677 - 686, 1994.

SUSBILLA, JP; TARVIDY, I; GOW, CB; FRANKEL, TL. Quantitative feed restriction or meal-feeding of broiler chicks alter functional development of enzymes for protein digestion. **Br. Poult. Sci.** 44(5):698-709, 2003.

UNI, Z; GANOT, S; SKLAN, D; Posthatch development of mucosal function in the broiler small intestine. **Poult. Sci.** 77:75-82, 1998.

UNI, Z; SMIRNOV, A; SKLAN, D. Pre- and posthatch development of goblet cells in the broiler small intestine: effect of delayed access to feed. **Poult. Sci.**, 82(2):320-7, 2003.

URDANETA-RINCON, M; LEESON, S. Quantitative and Qualitative Feed Restriction on Growth Characteristics of Male Broiler Chickens. **Poult. Sci.** 81:679-688, 2003.

VELLEMAN, SG; MOZDZIAK, PE. Effects of Posthatch Feed Deprivation on Heparan Sulfate Proteoglycan, Syndecan-1, and Glypican Expression: Implications for Muscle Growth Potential in Chickens. **Poult. Sci.** 84:601-606, 2005.

YANG, YX; GUO, J; YOON, SY; JIN, Z; CHOI, JY; PIAO, XS; KIM, BW; OHH, SJ; WANG, MH; CHAE, BJ. Early energy and protein reduction: effects on growth, blood profiles and expression of genes related to protein and fat metabolism in broilers. **Br. Poult. Sci.** 50(2):218 - 227, 2009.

YU, MW; ROBINSON, FE. The application of short term feed restriction to broiler chicken production: a review. **J. Appl. Poult. Res.** 1:147-153, 1992.

ZHAN, XA; WANG, M; REN, H; ZHAO, RQ; LI, JX; TAN, ZL. Effect of Early Feed Restriction on Metabolic Programming and Compensatory Growth in Broiler Chickens. **Poult. Sci.** 86:654–660, 2007.

ZHONG, C; NAKAUE, HS; HU, CY; MIROSH, LW. Effect of full feed and early feed restriction on broiler performance, abdominal fat level, cellularity, and fat metabolism in broiler chickens. **Poult Sci.** 74(10):1636-43, 1995.

ZUBAIR, AK; LEESON, S. Effect of varying period of early nutrient restriction on growth compensation and carcass characteristics of male broilers. **Poult. Sci.** 73:129–136, 1994.

CUSTOS DA NUTRIÇÃO E COMPETITIVIDADE BRASILEIRA NA EXPORTAÇÃO DE FRANGOS

Sérgio L. Vieira

slvieira@ufrgs.br

*Depto de Zootecnia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Porto Alegre, RS*

O estabelecimento da indústria avícola mundial vem sendo assistido pelo mundo desde os anos 60 do século passado com dois atores principais, Brasil e EUA, em um processo de desenvolvimento paralelo, ainda que de velocidade inicial maior nos EUA. Desde as primeiras exportações brasileiras na década de 70 do século passado até o momento atual a carne de frango passou de um produto de consumo ocasional a um bem de consumo diário, a proteína animal disponível para a humanidade pelo menor custo. Neste mesmo período terminou de estabelecer-se uma atividade econômica capaz de integrar cada segmento do setor agropecuário em uma dinâmica geradora de um fluxo de capital que trouxe riqueza a uma imensa infinidade de lugares. O Brasil evoluiu como maior exportador, no início beneficiado pelos custos de produção bem menores que os dos EUA, principalmente de milho e soja, mas também de mão de obra, instalações e equipamentos, bem como custos regulatórios. Das primeiras exportações até o presente, as culturas que deram suporte à alimentação de baixo custo à produção brasileira, também adquiriram status de commodities exportáveis pelo Brasil, primeiro a soja e mais recentemente o milho. Com estabilização da inflação e o câmbio da moeda brasileira em relação às moedas de referência refletindo padrões reais de mercado, a diferença da ração das aves produzida no Brasil aproximou-se ao após ano àquele dos EUA. Com a desvalorização acentuada do Dólar americano nos últimos anos o Brasil vive hoje uma realidade comparativa entre custos alimentares que nunca experimentou antes com o custo alimentar sendo menor nos EUA.

Em paralelo, os demais componentes do custo de produção de frangos de corte no Brasil subiram de forma linear. O salário

médio do trabalhador Brasileiro subiu 3,4 vezes nos últimos 10 anos, mas seu peso em Dólar subiu 3,7 vezes. As instalações usadas no ano 2000 já não servem para as expansões do setor avícola que busca alta densidade, os projetos do Centro Oeste são da ordem de 200 a 300 mil Dólares por aviário para 30 mil aves. O custo do transporte Brasileiro não pára de crescer, situação que não possui atenuador em curto ou médio prazo. Novas regulamentações das Instituições governamentais relativas ao meio ambiente, praticamente inexistentes no passado, pesam hoje anualmente para o produtor e para fábricas de ração e abatedouro. A implementação de normativas de Inspeção Sanitária com exigências similares às dos países da União Européia determina perdas em praticamente 10% das aves abatidas no Brasil.

As exportações Brasileiras seguem crescendo na esteira do crescimento econômico mundial. Alguns fatores proporcionam, pelo menos em médio prazo, que esta tendência siga crescendo mesmo que os custos do produtor brasileiro já não sejam diferentes dos Norte Americanos. A indústria brasileira colhe hoje os frutos do desenvolvimento de mercados de alto valor agregado, caso principalmente do Japão, e daqueles que não interessaram em um primeiro momento ao produtor Norte Americano, caso do mercado Africano. O crescimento contínuo de China e Índia (com consumos per capita muito baixos de carne) vem possibilitando o acesso das aves do Brasil. A falta de um terceiro concorrente que seja produtor competitivo de grãos e a ausência de uma indústria integrada estabelecida nestes países deixa Brasil e EUA apenas como fontes importantes para abastecer os novos mercados mundiais.

Em um período de 10 anos, entretanto, o mercado mundial poderá contar com indústrias locais em países hoje importadores, primeiro pela solução de impedimentos para produção de grãos, caso de muitos países Africanos, segundo pela estruturação de incentivos para produção local a partir da compra de insumos alimentares. Argentina e Ucrânia aparecem como competidores imediatos na próxima década, concorrentes primários para o produtor Brasileiro no mercado Europeu e Asiático. Em paralelo, a indústria Norte Americana poderá solucionar o problema de acesso a mercados que demandem maior custo de mão de obra através do processamento de carcaças e re-exportação a partir de países onde já existam acordos de livre comércio, casos de Chile e Peru.

A competitividade Brasileira para exportação estará definitivamente em cheque nos próximos anos. No momento atual é importante programar soluções de curto, médio e longo prazo para redução de custos de forma aceitável. Enquanto s torna necessário um sistema de transporte de baixo custo em todas as regiões produtoras do Brasil, mas principalmente no Centro Oeste, no curto prazo deveríamos reduzir as perdas a partir das regulamentações implementadas nos últimos 10 anos com a sua adequação às dos demais competidores, especialmente as normas de Inspeção Sanitária e de Controle Ambiental.

Repostas de frangos de corte às densidades de amino ácidos crescentes

O progresso experimentado pela indústria de aves para carne nas últimas décadas tem sido marcado por melhorias impressionantes nas áreas de manejo, saúde e nutrição, mas tem sido a genética que tem tido a maior quota de responsabilidade nos avanços de desempenho animal bem como nos rendimentos de carne. Pelo menos 85% das melhorias obtidas em desempenho animal entre 1957 e 2001 podem ser atribuídas à seleção para crescimento, eficiência alimentar e rendimento de carcaça, os quais continuam a melhorar com taxas entre 2 e 3% por ano (Havenstein et al., 2003). Comparações efetuadas entre aves não selecionadas desde 1940 e o frango de corte de 2009 mostrou aumentos de 72% em ganho de peso aos 34 dias de idade e uma quantidade de 3,4 mais carnes de peito (Schmidt et al., 2009). Dois fatores principais que afetam a fisiologia do crescimento animal foram marcadamente alterados na ave de 2009: o crescimento da musculatura peitoral manteve o crescimento alométrico após 34 dias de idade (o que se traduz em maior exigência de amino ácidos (AA), especialmente lisina (Lys); e um aumento de 20% na superfície intestinal que pode explicar melhorias extras na eficiência alimentar a parte do ganho de peso. As altas taxas de crescimento do frango de corte atual resulta em aumento da demanda de AA e energia, mas estas demandas não aumentam na mesma proporção. As exigências de AA aumentam proporcionalmente mais rápido do que aquelas de energia, portanto, uma maior relação entre AA e energia existe nas aves de crescimento mais rápido (Gous, 2010). Morris and Njuru (1990) usaram dietas com aumento crescente em proteína para

frangos de corte e galos Leghorn e verificaram que o máximo crescimento animal e conteúdo de proteína na carcaça nos galos foi obtido com dietas de teor protéico consideravelmente mais baixo quando comparado com os frangos. Neste estudo, os frangos continuaram a responder a níveis crescentes de proteína até idades avançadas, e isto foi devido principalmente ao contínuo crescimento da musculatura peitoral.

Estudos têm demonstrado que níveis crescentes de AA melhoram a conversão alimentar (CA) e o rendimento de carne de peito. Os AA disponibilizados na dieta devem ser capazes de atender as demandas de manutenção e crescimento muscular de forma que não haja limitação na síntese de carne de peito (Kidd et al., 2004) e, portanto, quando calculadas as disponibilizações de AA as dietas, ambas as respostas devem ser levadas em consideração. Em comparação com níveis de AA utilizados em outros países, os níveis utilizados no Brasil são superiores, principalmente nas dietas iniciais. De fato, parece que as respostas econômicas mais interessantes ocorrem quando suplementações altas de AA são feitas nas primeiras dietas quando o consumo de alimento é relativamente baixo e as taxas de crescimento altas (Kidd et al., 2004), mas também porque parte dos benefícios obtidos mais cedo na vida dos animais podem ser parcialmente perpetuados até idades de abate mais tardias (Pophal et al., 2004). Por outro lado, o aumento nos níveis de Lys nas dietas finais pode proporcionar ganhos de rendimento de peito, principalmente quando os níveis nas dietas iniciais não são altos (Dozier et al., 2007). Este impacto benéfico da suplementação de AA no final é uma resposta ao contínuo crescimento da musculatura peitoral comparada com outros tecidos corporais à medida que as aves avançam em idade.

Formas diferentes de formular dietas para atender demandas de AA

Os softwares de formulação linear têm sido largamente utilizados para prover diferentes soluções nutricionais nas dietas das aves baseados em restrições mínimas para nutrientes específicos. Diferenças importantes existem, entretanto, as diferentes maneiras utilizadas pelos nutricionistas para prover as quantidades de proteína e AA consideradas como exigências. Estas podem afetar

diretamente as quantidades de AA efetivamente disponibilizadas para síntese protéica corporal e limitar o crescimento. Algumas destas diferenças estão relacionadas com a forma que os AA são definidos; AA totais ou digestíveis. Com dietas mais complexas, o uso de AA na forma digestível se torna mais importante. Diferenças também existem entre as expressões de AA digestíveis baseados em coeficientes de digestibilidade aparentes ou verdadeiros, com os primeiros apresentando valores nominais menores. A manutenção de matrizes dos diversos ingredientes dentro do mesmo sistema (verdadeiro vs. aparente, ou total vs. digestível) reduz as diferenças entre níveis formulados e aqueles efetivamente obtidos no alimento. Indiferente do sistema utilizado, muitos nutricionistas estabelecem restrições mínimas à proteína bruta (PB) durante a formulação linear de forma a manter uma margem de segurança em termos de AA essenciais limitantes além daqueles suplementados nas dietas tanto quanto nitrogênio total. A formulação de dietas com o uso de relações protéicas ideais (AA para Lys) aumenta a precisão do balanço de AA disponibilizado aos animais e assegura mais facilmente a obtenção de desempenhos melhores. Este método tem tido um número crescente de adeptos entre os nutricionistas nos últimos anos e tem o objetivo de reduzir as perdas de AA que estão em excesso em relação aos demais que limitam o crescimento anteriormente e desta forma reduzir a necessidade de eliminar AA por oxidação bem como a excreção de nitrogênio.

Avaliações econômicas de programas alimentares com diferentes densidades de AA

As recomendações nutricionais para frangos de corte devem, teoricamente, permitir ótimo desempenho. Entretanto, as densidades ótimas de AA se modificam de acordo com os objetivos de produção e isto inclui a otimização do crescimento, CA e rendimento de peito. Por exemplo, níveis de AA sulfurados que otimizam o rendimento de peito são maiores do que aqueles que otimizam o ganho de peso vivo e a carcaça e são afetados pela genética (Moran and Bilgili, 1990; Schutte and Pack, 1995; Vieira et al., 2004). A carne de peito é hoje o produto de maior valor comercial dentro do processo de produção de carne de aves. A suplementação de AA nas dietas é frequentemente influenciada por fatores como peso de Mercado desejado, mix de produtos vendidos,

custo de produção do frango e a genética. Dietas formuladas com baixas concentrações de AA limitam o crescimento e a deposição de carne de peito e não permitem a maximização da lucratividade (Dozier et al., 2008).

Existe um interesse especial em estudar os benefícios do uso de dietas com densidades de AA mais altas. De forma a fazer comparações adequadas, os estudos com densidades crescentes de AA devem possuir padrões de formulação similares. Por exemplo, aumentos nas concentrações de Lys devem estar acompanhados de aumentos em AA sulfurados, Treonina e possivelmente PB. Em outras palavras, o impacto reportado em muitos experimentos pode estar limitado não apenas à Lys se outros AA essenciais não estiverem em concentrações ou relações adequadas.

Avaliações econômicas de aves consumindo dietas com concentrações crescentes de AA são complexas devido aos diversos produtos direcionados a partir de integrações diferentes. Entretanto, a observação do custo associado a CA e o rendimento de peito permitem, de uma forma simplificada, checar se a melhoria de desempenho possui um correspondente de maior lucratividade. Coneglian et al. (2010) formulou dietas usando medias da indústria Brasileira para Lys (Moderado), uma dieta Alta (Moderado + 12%) e Baixa (Moderado – 12%). As dietas foram exclusivamente vegetais baseadas em milho e soja e tiveram 1,25%, 1,19%, 1,09% e 1,05% Lys digestível na dieta Moderada pré-inicial, inicial, crescimento e final, respectivamente. As relações utilizadas foram 73 e 75% de 1 a 21 e 21 a 40 dias de idade para amino ácidos sulfurados enquanto a relação da Treonina foi 65% do início ao fim. Foram usados machos Cobb 500 e Ross 308 que responderam favoravelmente às dietas de maior concentração de AA para CA e rendimento de peito aos 34 e 40 dias (Tabela 1). O custo associado à resposta animal demonstrou que as dietas Baixa e Moderada foram as de melhor retorno aos 34 e 40 dias respectivamente.

Em um estudo usando machos Cobb 500 de rápido empenamento, Corzo et al. (2010) também fizeram avaliação similar sobre o desempenho usando dietas de densidades crescentes de AA. Eles usaram uma dieta Moderada (M) em um programa alimentar de 3 fases (1 a 14, 14 a 28 e 28 a 42 dias) tendo 1,16%, 1,03% e 0,97% Lys digestível e relações ideais mínimas de AA

sulfurados e de treonina de 78% e 62%, respectivamente. Os autores reduziram ou aumentaram a concentração de Lys em torno de 8% para produzir dietas Baixa (B) e Alta (A), respectivamente. As dietas foram alternadas para levar a várias combinações nas diferentes fases entre A, M e B. Um sumário dos resultados está apresentado na Tabela 2 e mostra que o custo do peso corporal foi minimizado com o programa B – B – M, a CA com o programa B – B – B e o rendimento de peito com o programa A – A – A.

Tabela 1. Desempenho e custo alimentar associado de frangos de corte machos alimentados com dietas com níveis crescentes de proteína balanceada pelo conceito de proteína ideal (Coneglian et al., 2010)¹.

Tratamentos		Peso, g		CA		Peito, kg		Custo alimentar, U\$/kg ²	
1 – 21 d	21 – 40 d	34 d	40 d	1-34 d	1-40 d	1-34 d	1-40d	34 d	40 d
Alto	Alto	2.258 a	2.907 a	1.47 a	1.57 a	0.436	0.605	2.411	2.390
Alto	Baixo	2.191 b	2.779 bc	1.55 c	1.65 c	0.417	0.564	2.280	2.239
Moderado	Moderado	2.178 bc	2.813 b	1.51 b	1.60 b	0.423	0.584	2.231	2.202
Baixo	Alto	2.153 bc	2.741 c	1.50 b	1.59 ab	0.399	0.574	2.413	2.310
Baixo	Baixo	2.137 c	2.699 d	1.58 c	1.68 c	0.406	0.536	2.161	2.208

¹ Dados são médias de frangos de corte de empenamento lento Cobb 500 e Ross 308.

² Custo alimentar = (U\$/ton) x alimento consumido em cada fase/ 1 kg de carne de peito.

Tabela 2. Desempenho aos 42 dias de frangos de corte machos Cobb 500 de rápido empenamento consumindo dietas com concentrações crescentes de AA (Corzo et al., 2010)¹.

Tratamentos	Peso, g	CA	Peito, g	Custo Alimentar, U\$/kg ²		
				Peito	Carcaça	Peito
Alto – Alto – Alto	2,665	1.629	649	0.367	0.516	1.528
Baixo – Baixo – Moderado	2,465	1.674	554	0.355	0.498	1.581
Baixo – Baixo – Baixo	2,381	1.721	537	0.356	0.488	1.583

¹ Programa alimentar com 3 dietas (1 a 14, 14 a 28 e 28 a 42 dias) com 1,16%, 1,03% e 0,97% Lys digestível para dieta Moderada e redução ou Aumento de 8% para as dietas Baixas e Altas e relações mínimas de Met+Cys e Thr de 78% e 62%, respectivamente.

² Valores foram calculados como segue: alimento (U\$/ton) x alimento consumido em cada fase/peso (vivo, carcaça ou peito).

Referências

Corzo, A., M. W. Schilling, R. E. Loar II, L. Mejia, L. C. G. S. Barbosa, and M. T. Kidd. 2010.

Responses of Cobb × Cobb 500 broilers to dietary amino acid density regimens. *Journal of Applied Poultry Research*, 19: 227–236.

Dozier III, W.A., A. Corzo, M.T. Kidd, and S.L. Branton. 2007. Dietary Apparent Metabolizable Energy and Amino Acid Density Effects on Growth and Carcass Traits of Heavy Broilers. *Journal of Applied Poultry Research*, 16:192–205.

Dozier III, W.A., M. T. Kidd, and A. Corzo. 2008. Dietary Amino Acid Responses of Broiler Chickens. *Journal of Applied Poultry Research*, 17:157–167.

Gous, R.M. 2010. Nutritional limitations on growth and development in poultry. *Livestock Science*, 130: 25–32.

Havenstein, G.B., Ferket, P.R., Qureshi, M.A., 2003. Growth, livability, and feed conversion of 1957 versus 2001 broilers when fed representative 1957 and 2001 broiler diets. *Poultry Science* 82, 1500–1508.

Lemme, A. 2003a. The “Ideal Protein Concept” in broiler nutrition 1. Methodological aspects -opportunities and limitations. *Degussa AG Amino News* 4(1):7–14.

Moran, E. T., Jr, and S. F. Bilgili. 1990. Processing losses, carcass yield quality, and meat yields of broiler chickens receiving diets marginally deficient to adequate in lysine prior to marketing. *Poultry Science*, 69:702–710.

Pophal, S., S.L. Vieira, A.M. Kessler, A.R. Ebert, and B.B. Gallo. 2004. Broiler growth in response to increased lysine in the first week post hatching. *Poultry Science*, 83: (Suppl. 1): 171 (Abstr.).

Schmidt, C.J., M. E. Persia, E. Feierstein, B. Kingham, and W. W. Saylor. 2009. Comparison of a modern broiler line and a heritage line unselected since the 1950s. *Poultry Science*, 88:2610–2619.

Schutte, J. B., and M. Pack. 1995. Sulfur amino acid requirement of broiler chicks from fourteen to thirty-eight days of age. 1. Performance and carcass yield. *Poultry Science*, 74:480–487.

Vieira, S. L., A. Lemme, D. B. Goldenberg, and I. Brugalli. 2004. Responses of Growing Broilers to Diets with Increased Sulfur Amino Acids to Lysine Ratios at Two Dietary Protein Levels. *Poultry Science*, 83:1307–1313.

COMO INTERPRETAR OS DADOS DA PRODUÇÃO AVÍCOLA PARA A MELHORIA DOS RESULTADOS

Rafael Lima Ferreira Silva

O grande objetivo e a premissa inicial de qualquer processo produtivo é “Rentabilidade”. O desafio da produção avícola é ser mais rentável frente a muitas variáveis que impactam no resultado produtivo.

Os avanços constantes em: genética, nutrição, ambiência e automatização vêm acrescentando ganhos a produção ao longo de muitos anos, porém, em contrapartida, há muito espaço para se aperfeiçoar os avanços alcançados, a fim de se obter melhores resultados.

Quando tratamos de aperfeiçoar processos, podemos partir das seguintes perguntas que podem nos auxiliar a identificar as principais áreas de oportunidades:

1. Quais são os pontos mais impactantes na cadeia produtiva e como melhorá-los?
2. Qual a prioridade de investimento no meu processo produtivo?
3. Qual corte de gastos mais impactará positivamente na rentabilidade do meu negócio?

Estas perguntas são de extrema importância. Para buscarmos suas respostas, o fator indispensável é a presença de informações de cada processo estudado, ou seja, precisamos de números e descrições, que foram geradas ao longo de períodos de produção. Precisamos de dados.

A produção avícola produz uma grande quantidade de informações. Os dados coletados são provenientes de diferentes áreas relacionadas à produção que podem ser divididas em:

reprodução (matrizes pesadas), planta de incubação, produção de frangos de corte, planta de abate, planta de alimentos balanceados e administração geral.

Cada área concentra informações que podem ser utilizadas para gerar previsões de eventos, ou, identificar áreas de oportunidade. Estas áreas podem sofrer o que caracterizamos como “inteligência de dados”.

A inteligência de dados pode ser definida como uma aplicação de um conjunto de ferramentas matemáticas, sobre um conjunto de dados para a obtenção de conhecimento.

As principais ferramentas são constituídas de algumas técnicas matemáticas, estatísticas e computacionais, as quais podem ser citadas: Análise por regressão múltipla, análise multivariada, *Datamining*, *GIS (Geographic information system)* dentre outras que serão escolhidas, de acordo com a aplicação desejada.

Com a escolha da ferramenta de análise certa, é possível estudar cada conjunto de dados produzidos nos diferentes setores da produção avícola e identificar áreas de melhorias.

Alguns produtos de estudos de melhoria de rentabilidade, que podem ser obtidos com a análise dos dados são:

- Estandarização de índices produtivos ajustados e sistemas de pagamentos.
- Análise de impacto de alteração histórica de níveis nutricionais em fórmulas de alimentos.
- Mapeamento de regiões com problemas sanitários para a definição de programas medicamentosos.
- Determinação do ponto ótimo de jejum pré-abate.
- Estatísticas de perdas em processos de abatedouro.

Como exemplos detalhados, têm-se as seguintes ferramentas:

Modelos de predição de peso de abate

Ao fim de um lote de frangos, o desafio sempre está relacionado ao abate em um peso que não exceda uma meta estabelecida pela empresa. Em um cenário hipotético, observa-se que o produto desejado no abatedouro deve apresentar entre 2,500 e 2,600kg. Se este frango chegar ao abatedouro com 2,400kg, ele não atenderá ao cliente final da empresa, e será vendido em outro canal de produto, ao qual a empresa poderá ser penalizada em 10% no seu preço de venda. Em um cenário inverso, temos um produto com 2,800kg, ao qual a empresa pode ser penalizada em 15%, além da planta de abate sofrer as consequências de produtividade de um frango que não se adequa aos seus parâmetros de recebimento.

Reduzir a amplitude de variação do peso de chegada das aves significa rentabilidade, pois baixam penalidades pela assertividade na chegada do produto certo ao abatedouro.

Grande parte das programações de abate realizadas nas empresas, com base em ganhos de pesos diários, possui uma margem de erro médio entre 120 e 80g.

Um modelo de predição de peso de abate pode chegar a um erro médio de 40g. Outro fator importante é que as predições podem ser realizadas entre 14 e 7 dias que antecedem o abate.

Tudo isso pode ser feito, a partir da seguinte premissa: Ter todos os dados necessários para o modelo. Os dados necessários variam de empresa para empresa, porém, a maior parte deles é constituída de: pesos médios de abate por galpão, idade de abate, pesos parciais médios por galpão (7, 14, 21, 28, 35, 42...), além de variáveis que identificam o lote (sexo, linhagem,... etc).

Análise de impacto de variáveis físicas dos galpões

O ambiente de criação das aves é determinante no resultado final produtivo. Porém, uma grande questão que está envolvida é: qual o “pay-back” de cada investimento realizado em um galpão? Muitas integrações, já possuem galpões que variam desde os mais modernos galpões “*dark house*”, até os mais simples operados somente com cortinas.

É possível se obter conhecimento nas bases de dados que mostre o caminho do “mais rentável”. Para isso é necessário ter os números.

Para este tipo de cálculo, é indispensável uma base de dados que concentre as informações por “galpão” e não por “granjas”. A diferença crucial é que quando armazenamos os dados por “granja” temos uma média ponderada de todos os galpões.

Se partirmos da premissa que nenhum galpão é igual em resultados zootécnicos, quando mesclamos as informações, não conseguimos os parâmetros de comparação.

Outra informação de extrema relevância é um inventário de equipamentos por galpão, constituído por datas de alteração. Com isso será possível medir a melhoria de resultados com base nas alterações.

Análise de impacto de variáveis climáticas

Conhecer o impacto da temperatura, umidade e pressão atmosférica é algo indispensável para os dias de hoje. Pode-se realizar esta análise quando estas informações estão disponíveis para a região de estudo. Em geral os dados podem ser obtidos em órgãos governamentais, tais como INMET (Instituto Nacional de Meteorologia) e INPE (Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais).

Os dados são confrontados com cada lote de produção, levando-se em consideração uma média climática dos últimos quinze dias que antecedem o abate, que é identificado o período mais crítico quando a temperatura de requerimento da ave é relativamente baixa, e, em condições normais de verão podemos exceder este requerimento.

Conclusão

A análise de dados pode ser de alta relevância para a melhoria de resultados, pois nos auxilia a identificar pontos de oportunidade. De toda forma, é necessária a presença de informações armazenadas com qualidade, seguindo normas e padrões pré-estabelecidos pela empresa.

O banco de dados da empresa é a espinha dorsal de todo o trabalho de identificação de oportunidades. No entanto são raras as empresas que compõe bancos de dados para seu aproveitamento em análises matemáticas. De maneira geral os bancos de dados são compostos para gerar informações de custos e rentabilidade da atividade. Com seu uso restrito a esta finalidade, muita informação de alto valor pode ser perdida.

Outro fato prejudicial é a presença do “banco de dados fragmentado”, onde a informação é organizada em planilhas de Excel, espalhadas por toda a empresa. Esta prática deve ser evitada, pois o capital intelectual da empresa pode sofrer grandes perdas em arquivos que se perdem ao longo dos anos.

O universo de expansão do uso de metodologias matemáticas para aplicação na produção avícola é muito grande, pois a avicultura acumula um grande volume de informações. A grande saída para aplicação destas ferramentas está associada à cultura de armazenagem dos dados.

THE EARLY BROODING PERIOD: ISSUES AND A NEW TECHNOLOGY SOLUTION

Donna Hill, DVM, MAM, Dipl. ACPV

HatchTech Incubation Technology

Brooding is generally the first 10-14 days in the house when the chicks are “started”. Special house and feed conditions are used in this period to ensure that the chicks have an environment suited to their special temperature, management and nutrition needs.

The early brooding period is the first 4 days after hatch. Since the chick is not fully developed at hatch, conditions during this time determine the field performance of the flock. Problems during this time create non-compensatory performance losses.

Chicks are not just small broilers. Chicks differ from broilers in gastrointestinal tract anatomy and physiology therefore their nutrient digestion and absorption is limited at the time when the chicks have low feed consumption and fast development potential. Chicks also have immature thermoregulatory ability and immune system development.

Since the 7-day chick weight is directly correlated to the final body weight of the flock, the goal of the early brooding period is to uniformly meet the 7-day body weight goal. The 7-day chick weight is dependent on the environmental conditions during the early brooding period. Low body temperature at placement creates mortality and low body weights at 7 days.

A good start does not guarantee good performance later on, but a good start is necessary for good overall performance. A good start is measured by body weight and one week mortality.

Since altricial birds have a higher growth rate, genetic selection for the modern broiler means that birds have become more altricial than precocial. Altricial birds require more parental feeding after hatch; have a higher growth rate and a less mature gastrointestinal tract. Altricial chicks require a simple diet that does not require body

resources to digest and absorb. This leaves more resources for somatic growth.

Gastrointestinal tract development

Birds hatch with an immature gastrointestinal tract. They do not utilize dietary carbohydrates and amino acids well. The chick undergoes rapid physical and functional development of the gastrointestinal tract to effectively digest feed and absorb nutrients. After hatch, the chick must make the transition from an endogenous yolk nutrient based diet to an exogenous carbohydrate based diet. Several days pre and post hatch are critical for development and survival of commercial chicks and poults.

Intestinal growth begins 24 hours after first ingesting food (when nutrients become available). At this time rapid development of the intestinal tract begins. The absorptive surface area increases by increasing the number and size of the villi. The mass of the small intestine increases by 600% in the first 7 days of the chick's life. (Noy et al., 2005)

Villi Changes with Age (Adapted from Viola, Penz, and Ribeiro)

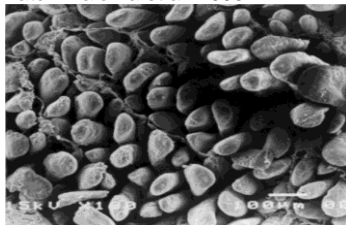
Days	1	7	14	21
Number Villi per Quadrant	13.0	12.9	11.9	10.9
Villi Height, μm	514	1340	1448	1657
Crypt Depth, μm	54	86	114	101

The effect of water restriction on feed consumption, weight gain, feed conversion and intestine weight of chicks at 7 days of age (Ribeiro et al., 2005)

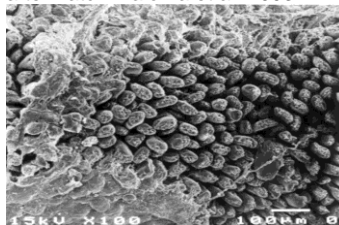
Treatment % Restriction	Feed Consumed (g)	Weight Gain (g)	Feed Conversion (g/g)	Intestine Weight (g)	Villi Height (micrometer)
0	173a	140a	1.24ab	13.03a	1340
10	136b	119b	1.14ab	11.95ab	1137
20	129c	108b	1.20ab	11.47bc	1134
30	117c	91c	1.29a	10.09c	1100
40	110d	77c	1.3a	8.59d	1064

The most important management impact on performance of the baby chick is to ensure that they consume enough food and water.

Villi with feed and water 24 hours after hatch Maiorka et al. 2003



Villi with no feed and water 24 hours after hatch Maiorka et al. 2003



Thermoregulatory system development

Chicks undergo a gradual change from poikilotherm to homeotherm. During the first days of life, the chick is still poikilotherm. They are dependent on outside conditions; there is no correction mechanism available to the chick.

When chicks have a low body temperature, they huddle to decrease heat loss. When chicks huddle, they decrease feed and water intake. With high body temperature, chicks move away from the heat source. Water and feed intake decreases because the chicks are not near the feed and water and they eat less to decrease metabolic heat production. When feed and water intake decreases, there is less energy available for development and growth.

The thermal comfort zone is the temperature at which the metabolic rate is minimal and maintained at minimal energy cost. This means that there is the maximum amount of net 3 energy available for development and growth. The rectal temperature of chicks in the thermal comfort zone is 104-105°F, 40-40.6°C.

Chicks from young breeder flocks have less thermoregulatory development at hatch than chicks from prime and older breeder flocks (Weytjens et al. 1999). Chicks from young breeder flocks require higher environmental temperatures to maintain them in their thermal comfort zone.

When chick rectal temperatures are low at placement, one-week mortality increases, uniformity decreases and 7-day weights are decreased.

Immune system development

The intestinal tract is the largest lymphoid organ in the body. Development of the intestinal tract impacts the immune system function. Fasting impacts intestinal tract development and releases corticosteroid when delays the immune system development.

The yolk contains maternal immunoglobulin, which is essential to protect the bird against pathogens during the first few days of life. Residual lipids in the yolk are the essential components of cell membranes. Amino acids and energy should be supplied by the feed. The yolk sac contents should not be used to supply amino acids and energy. The yolk contents are not adequate to initiate growth (Nir and Levanon, 1993).

Musculoskeletal system development

Feed consumption immediately after hatch is necessary to support early muscle development, which will ultimately affect meat yield. Muscle satellite activity in turkeys begins at 25 days of incubation, peaks at hatch, and decreases significantly by 7 days post hatch (Moore et al., 2005).

Mozdziak (et al. 2002) showed that feed deprivation 2 days post hatch (energy deprivation) decreases mitotic cell activity in the early phase and decreased meat yield at market age.

“Poor chick quality”

When energy is limited, the embryo will use energy for maintenance instead of growth. When energy is limited, the chick will lose weight and restrict growth of critical tissues, i.e. the musculoskeletal system, the gastrointestinal tract, and the immune system. In practical conditions, when availability of feed is limited in this early brooding period, hatchlings that have limited body reserves may not survive this critical period. Those that do survive will exhibit decreased body weight, high feed conversion ratio, decreased disease resistance, and decreased meat yield.

New technology solution: HatchBrood

HatchBrood is designed specifically to meet the early brooding needs of the modern yield broiler from all ages of parent stock.

In HatchBrood, all chicks are in their thermal comfort zone. Uniform airflow transfers heat to the chicks that need warmth. Uniform airflow removes heat from chicks that need heat cooling.

Time from hatch to placement is minimized so the gastrointestinal tract development begins at the earliest time possible in all chicks.

All chicks have immediate access to food and water in their thermal comfort zone. This creates uniform growth and development. There are no non-starters.

Since all chicks, from parent stock of all ages, are in their thermal comfort zone and have feed and water available, energy is not limited. Energy consumed is used to complete the chick development process in all chicks. There are no non-starters. It is not “difficult” to brood chicks from young breeder flocks. At the end of 4 days, they are equipped to perform competitively in the field with chicks from older breeder flocks.

An example of the impact of the impact on brooding young breeder flocks is shown in the following field data. In this field results, the body weight gain in 96 hours is the same in the young and the prime breeder flock. Both groups have a higher body weight gain than the traditional house brooding comparison.

	Young PS HatchBrood	Prime PS HatchBrood	Prime PS Traditional Brooding
Day 0 Body Weight	36.2	42.2	39.8
96 Hour Body Weight	98.8	104.7	98.6
Total Weight Gain at 96 hours, grams	62.6	62.5	58.8

Chicks with food and water in the thermal comfort zone use the yolk sac for maternal antibody stimulation and development of the immune system.

When chicks are provided with the right environment for efficient development in this very crucial early brooding period, the foundation is built for predictable and least cost field performance.

References

Maiorka, A., E. Santin, F. Dahlke, and I.C. Boleili, 2003. Post hatching water and feed deprivation affect the gastrointestinal tract and intestinal mucosa development of broiler chicks. *Journal of Applied Poultry Research* 12(4): 483-492.

Moore, D. T., Ferket, P. R. and Mozdziak, P.E. (2005) Muscle development in the late embryonic and early post-hatch poult, *International Journal of Poultry Science* 4(3): 38-142.

Mozdziak, P.E., T. J. Walsh, and D. W. McCoy, 2002. The effect of early post hatch nutrition on satellite cell mitotic activity. *Comparative Biochemistry and Physiology-B Biochemistry and Molecular Biology* 133(2): 221-226.

Nir, I. and M. Levanon. (1993) Effect of post hatch holding time on performance and residual yolk and liver composition. *Poultry Science* 72: 1994-1997.

Noy, Y., A. Geyra, and D. Sklan, (2001). The effect of early feeding on growth and small intestine development in the post hatch poult. *Poultry Science* 80:912-919.

Viola, T. H., A. M. Penz, Jr., and A. M. L. Ribeiro. The water restriction influence on broiler performance and organ development of broilers from 1 to 21 days of age. *Journal of Applied Research* (submitted for publication).

Weytjens, S., R. Meijerhof, J. Buyuse, and E. Decuypere. Thermoregulation in chicks originating from breeder flocks of two different ages. *Journal of Applied Poultry Research*, 1999, 8:139-145.

PRE-SLAUGHTER MANAGEMENT OF BROILERS: CARCASS QUALITY AND YIELD

Sarge F. Bilgili, Ph.D.

*Department of Poultry Science
Auburn University, Auburn, Alabama USA*

The pre-slaughter period (i.e., from the time a broiler flock reaches target market weight to actual slaughter/processing) is usually less than 24 hours in duration, but probably has the greatest influence on product quality and quantity in the plant. Ironically, the ownership and management of this period is often poorly-defined and the responsibilities are usually split between the live production and processing managers. Operationally, several important and interdependent tasks must be performed during this period consistently, day-in and day-out, to supply broilers to the processing plant for maximum utilization of labor and facilities. The optimization of the entire process, product quality and yield requires careful planning, coordination, and execution of following events on a nearly hourly basis: Identification of flocks (farms or lots) at target market weights for processing; implementation of feed withdrawal program; scheduling catching and transportation; and plant holding until slaughter. In carrying-out these fairly routine and standardized tasks, pressure to meet daily production quotas, operational efficiencies, and economic constraints can undermine carcass quality and product yield.

- Slaughter weights and bird uniformity are extremely important parameters in meeting the needs of the product/customer specifications and in maximizing the “bottom-line” of a company, especially with the premium priced sized products.
- It is important to have a system in place such that last minute changes to flock scheduling for slaughter are minimized and/or totally eliminated. On certain instances (i.e., birds running out of feed, plant slow-downs or stoppages, etc.) adjustments to kill schedule becomes a necessity. Closer to slaughter these changes are the greater the impact will be on carcass quality and yield in the plant.

- The type, amount, location, and consistency of digestive tract contents in a broiler at slaughter is directly related to feed and water intake prior to, and rate of clearance during feed withdrawal period. Total feed withdrawal time includes fasting in the house (usually 4-5 hours with water available), in transit to the plant, and the amount of time birds are held at the plant prior to slaughter.
- Additional fasting time may be imposed on flocks unintentionally due to heat stress, feed outages, and excessive time allotted for emptying the feeder system.
- Steady water intake is essential in the house for feed clearance through the crop, which will be negatively impacted if the birds do not have enough time and/or exposed to temperatures <20 C (i.e., chilled) to drink water.
- Visible carcass contamination with contents (ingesta or feces) of the digestive tract can take place with both excessively short (less than 8 hours) or excessively long (over 12 hours) of total fasting time. Whereas, contamination associated with short fasting periods is due to incomplete emptying of the digestive tract, those associated with long fasting periods is attributed to a breakdown in gastrointestinal tract integrity. Regardless of the nature, contamination problems not only affect slaughter efficiency and condemnation (whole carcass and parts) rates, but directly influence the nature of microbial populations (i.e., spoilage and/or pathogenic) on finished products. As a result, product shelf-life and safety may be negatively affected.
- The extent of weight loss (i.e., shrink) that occurs prior to slaughter is extreme concern to the processors. It is generally accepted that weight loss occurring during the first 4 to 6 hours of fasting is due to gastrointestinal emptying. After this initial period (which usually takes place at the farm with access to water), weight losses is linearly between 0.25% (at 70C) to 0.40% (32C) per hour, with males losing more weight than females.
- Regardless of catching and transportation system used, speed and technique determine the extent of carcass damage. As in any harvesting operation, increasing speed of work inevitably increases likelihood for damage and losses. The catching, carrying, and crating processes can be responsible for many of the hemorrhagic problems in broiler chickens
- Transportation of birds from the farm to the slaughter plant in an open vehicle with exposure to ambient climate is an important pre-slaughter stressor, the severity of which depends on the confinement system used, distance, air speed and the ambient conditions. Air

(wind) speeds can actually exacerbate the stress under cold-wet conditions, and ameliorate it under hot-humid conditions. Of course broilers are able to cope with cold better than heat stress.

- The pre-slaughter period directly influences the incidence of death-on-arrivals (DOA's). The number of birds placed in each crate/coop/module must be based on slaughter weight, transportation distance and ambient conditions. In general, about 1/3 of the DOA's are attributed to trauma, 1/3 to underlying flock metabolic (i.e., ascites) and respiratory health (i.e., air-sacculitis) problems, and 1/3 to thermal stress. The transportation distance (>2 hours) has also been positively correlated with DOA's in broilers.
- Modern-day, tunnel-ventilated broiler houses provide for maintenance of near-optimal conditions for rearing broilers to market ages. However, at heavy market weights (especially >3 kg), even the short (< 1 hour) period of exposure to warm and humid ambient conditions can result in thermal stress and DOA's. Fan trailers are now used almost exclusively with fogging systems to cool birds during the loading period at the farm. This process has had a remarkable effect on reducing DOA's in the US.
- Although perhaps little can be done to minimize the transportation stress (distance, road conditions, ambient climate), opportunities exist for reducing plant yard time and improving ambient holding conditions. Standard operating procedures (SOP) for live holding sheds, both for summer and winter conditions, should be developed to include: "first-in and first-out" slaughter sequence, minimal holding time, operating temperatures for fans and foggers, and lighting conditions. At the least, birds should be held in shaded areas, shielded from direct exposure to sun.

CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS DE LA MEDICACIÓN EN AVES COMERCIALES

**Dr. Héctor Sumano López¹, Dr. Lilia Gutiérrez Olvera,
Dr. Miguel Angel Zamora²**

¹Departamento de Fisiología y Farmacología. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F. 04510. MÉXICO. Email: sumano@servidor.unam.mx; liliago@servidor.unam.mx

²PiSA Agropecuaria SA de CV. Av España 1840, Guadalajara Jalisco, México Email: Mazamora@pisa.com.mx

Introducción

Es menester puntualizar ante todo que una terapia farmacológica eficiente depende esencialmente de la relación que se logre entre el diagnóstico preciso y oportuno por un lado y la administración a tiempo del fármaco adecuado, por el otro. Pero no debe reducirsele importancia a utilizar la dosis ideal, por la vía útil para el caso y para el principio activo en particular y que el tratamiento se realice durante el tiempo necesario para lograr una cura clínica en la mayoría de los casos y bacteriológica en casos excepcionales. En el ejercicio profesional de medicar, el veterinario tiene estas 2 tareas que no se pueden separar en la práctica, pero que con fines didácticos intentaremos hacerlo a fin de profundizar un poco más en los aspectos de farmacología y terapéutica, asumiendo que el lector tiene claro el diagnóstico. Adicionalmente, es muy importante permitirse a uno mismo algo de humildad científico-técnica y recapacitar si lo que hacemos esta bien o puede mejorarse o bien si las aves se curaron por nuestra intervención o “a pesar de ella”. En contraste, a menudo adscribimos el fracaso de una terapia con un producto o principio activo dado a factores que escapan a nuestro control como la “resistencia antimicrobiana” cuando en realidad el problema fue de “resistencia a razonar nuestro error”. Es menester entonces procurar que nuestros resultados clínicos se deban cada día menos a la suerte y más a la técnica con la que se use un fármaco. La OMS ha calificado a los antimicrobianos como

“patrimonio de la humanidad” y con ello se deriva una necesidad de hacer un uso juicioso de ellos.

Vías de administración de los fármacos y vehículos usados

Es claro que en avicultura se medica primariamente vía el agua de bebida, secundariamente en el alimento y excepcionalmente, generalmente en infecciones en las que no hay alternativa, se administran los fármacos por vía IM o SC. Entonces, resulta procedente analizar los vehículos, primariamente el agua, en segundo término la influencia del alimento en la absorción de antibacterianos y en tercera hacer mención de la posible promoción de la absorción o biodisponibilidad de antibacterianos en aves.

Dosificación en agua de bebida

Una de las industrias que más consume agua a nivel mundial es la agropecuaria. Entre la agricultura y la ganadería se consume más del 70% del agua potable disponible en un país. De esa agua, un alto porcentaje se desperdicia en malos manejos e instalaciones con infraestructura deficiente. Los usos del agua en la industria avícola son:

- Como nutrimento y medio para dispersar muchos constituyentes presentes en los alimentos.
- Como vehículo para la administración de vacunas, vitaminas, minerales, electrolitos, pigmentos y antibióticos.
- Para limpieza.

La calidad del agua en la industria avícola influye directamente en variables de salud y productividad de las parvadas. Sin embargo, no existen muchos estudios que señalen los límites, pero es evidente que hay una correlación directa entre calidad del agua y el impacto en la viabilidad de los fármacos y por lo tanto en la calidad de la respuesta terapéutica.

Consumo de agua en aves

El agua no suele incluirse en los requerimientos nutricionales de una parvada. No se le menciona en las tablas nutricionales, no obstante es un componente esencial y por ende sujeto a que se establezcan niveles mínimos de consumo. A nivel fisiológico es necesaria para transporte de nutrientes y desechos en el organismo; es vehículo de las hormonas y otros mensajeros químicos; es parte fundamental en los factores lubricantes de las articulaciones; componente esencial del equilibrio ácido-base y balance osmótico; es el disolvente universal en el organismo y participa en las reacciones químicas básicas en el organismo. El agua posee un elevado calor específico y requiere mayor energía para elevar su temperatura en comparación con la mayoría de los líquidos, eliminando mucha energía al enfriarse. Por ello es un factor importante en el control térmico de las aves. Además, un aumento de la temperatura del agua disminuye su tensión superficial y su viscosidad, facilitando una serie de reacciones que permiten un funcionamiento óptimo del sistema inmune. Evidentemente, en las parvadas en explotaciones intensivas el consumo es voluntario y el agua es administrada *ad libitum*. En este escenario es que el veterinario debe medicar a las aves y por ello es vital conocer el consumo de nuestras parvadas.

La cantidad de agua ingerida por las aves es mayor a la de cualquier otro nutriente consumido. La variación en la ingesta de agua está influenciada por factores medioambientales como estados fisiológicos y de manejo, entre los que se pueden destacar: la temperatura ambiental, edad, cantidad de ingesta y tipo de alimento, estado de salud, tipo de bebederos, temperatura del agua y calidad de ésta. En el Cuadro 1 se resumen los principales factores que modifican el consumo de agua en los animales y algunas observaciones.

Es de suma importancia diferenciar en las parvadas el “agua consumida” del “agua desaparecida”, ya que en bebederos abiertos puede haber un 30% de evaporación. El goteo y las salpicaduras son pérdidas que contribuyen al agua desaparecida. Se recomienda el uso de medidores de agua en cada caseta, lo cual permitirá conocer la cantidad que bebe por día la parvada, y esto se podrá usar como indicador temprano de estrés o de alguna enfermedad, así como indicador de la calidad del alimento. Pero, es esencial para los cálculos de dosificación en agua de bebida para cada parvada (Cuadro 2). Además, el aumento en el consumo de agua, habiendo descartado fugas del sistema, se puede asociar con temperaturas altas en la caseta y deberán revisarse las maniobras para regresar la caseta a la temperatura adecuada.

Cuadro 1. Factores que modifican el consumo de agua de las aves.

Factor	Características
Temperatura	Se estima un incremento en el consumo de agua del 7-9 % por cada grado centígrado de aumento en la temperatura ambiental a partir de los 21°C. En gallinas de postura aumenta el consumo de 150 a 300 ml al incrementar de 21 a 32°C. La proporción de consumo de agua alimento es en proporción 2:1
Edad	En pollito recién nacido el agua representa aproximadamente del 75 al 85% del peso corporal, al madurar disminuye a 55% en hembras y 61% en machos. El agua en el huevo representa cerca del 65% de su peso. En aves jóvenes se requiere agua para la formación de tejidos y reacciones metabólicas
Estado de salud	Durante los procesos febriles y en diversas patologías (clínicas o subclínicas) se ve modificado el consumo de agua. Los pollos sometidos a estrés calórico resisten mejor cuando aumentan su consumo de agua. La privación prolongada de agua en pollitos causa nefrosis, policitemia y resequedad en la piel de las patas. Evidentemente, entre las causas más comunes de pérdida excesiva de agua, están las enteritis, las diarreas y cuadros de coccidiosis, sobretudo en aves en crecimiento y el estrés calórico

Alimentación	La relación consumo de agua alimento es de 2:1 En condiciones óptimas el pollo en iniciación consume de 2 a 2.5 mililitros de agua por gramo de alimento y en aves de postura en crecimiento de 1.5 a 2.9 mililitros de agua por gramo de alimento. Al disminuir el consumo de agua en un 20%, se reduce la eficiencia alimenticia y hay retraso en el crecimiento. Niveles altos de proteína en la dieta aumentan el consumo de agua y disminuye grasa abdominal Dietas con niveles altos de cloruro de sodio, potasio, lactosa, proteína, fibra y aditivos aumentan el consumo de agua, hay reducción de la grasa abdominal (en caso del NaCl)
Fin zootecnico	La privación prolongada de agua en gallinas de postura genera necrosis de los ovarios, proventriculitis, nefrosis, disminución del tamaño de los huevos, del grosor y densidad del cascarón. Una gallina de postura sobrevive a una pérdida de grasa del 98 % o de 50% de su proteína corporal, pero muere si pierde más del 20% de agua corporal. La pérdida fisiológica de agua en heces en pollo de engorda llega a ser del 60 – 70%, mientras que en gallinas de postura contienen un 75 %. La vasopresin-neurohipofisis hormona (arginin vasotocin, AVT) en gallina de postura está relacionada tanto al control de la osmorregulación (disminución de filtración glomerular y e incremento de reabsorción tubular de agua) como en la ovoposición (induce ovoposición prematura)
Manejo	La luz es un factor ambiental que afecta el consumo de agua en el ave. Durante el día pueden presentarse dos picos de consumo de agua; uno al amanecer (alba) y otro antes de anochecer. Las aves se anticipan a los periodos de oscuridad aumentando su consumo de agua

Cuadro 2. Consumo de agua de aves a diferentes edades y bajo diferentes temperaturas.

Edad (semanas)	Promedio de consumo en ml cuando la temperatura es de 21°C	Promedio de consumo en ml cuando la Temperatura es de 32°C	Promedio de consumo en ml cuando la Temperatura es de 38°C
1	30.93	68.5	82
2	63.8	152	217.5
3	99.68	248.5	364
4	139.38	325	477.5
5	178.47	396.5	590.5
6	218.46	448	673
7	254.43	488.5	734.5
8	291.46	511	768.5
9	228.56	575	705
10	270.7	600	737

Calidad del agua

Para evaluar su calidad se toman en cuenta sus características físicas, químicas y microbiológicas. No existe un nivel de calidad del agua mínimo admitido internacionalmente para la avicultura. Su calidad está ligada a su origen y determinada por el tipo de suelo, precipitación pluvial, escurrimientos de las áreas adyacentes y actividades humanas de la región. No hay en la naturaleza agua absolutamente pura y no es extraño que contenga hasta 90 posibles contaminantes no aceptables como:

- Compuestos inorgánicos (calcio, magnesio, hierro, manganeso, silicatos, dióxido de carbono, sulfuro de hidrógeno, fosfatos, cobre, aluminio, arsénico, plomo, cadmio, nitratos).
- Compuestos orgánicos como insecticidas, residuos de fábricas, etc.
- Microorganismos (algas, protozoarios (*Cryptosporidium* sp., *Giardia* sp), bacterias (p. ej.: *Escherichia coli* y otras bacterias coliformes).

En el Cuadro 3 se resumen datos obtenidos por diferentes autores que describen algunas características físicas y químicas del agua, así como sus posibles repercusiones en la salud del ave.

Cuadro 3. Efecto de los elementos presentes en el agua sobre la salud de las aves.

Característica	Niveles	Comentarios	Niveles máximos aceptados
Dureza total		Sin problema para la salud del ave, pero afecta la eficacia de fármacos y desinfectantes	180
pH	< 6.0 >10.0	Mal desempeño, bajas ganancias de peso, disminución en el consumo de agua y conversión alimenticia. El pH bajo precipita las sulfonamidas y beta-lactámicos. Disminuye el consumo de agua. El pH elevado precipita las tetraciclinas, colistina y trimetoprim	6.8 – 7.5
Sólidos Totales Disueltos (STD)	0 -1,000 1,000 - 3,000 3,000 – 5,000 > 5,000	Buena calidad Satisfactorio Mala calidad, heces blandas Mortalidad-calidad insatisfactoria	
Bacterias Totales Coniformes	0 ufc / ml 0 ufc / ml	Máximo permisible Ideal; niveles superiores indican contaminación fecal	100,000 ufc/ml 100 ufc/ml
Químicos Sulfatos	50 mg/l 51 – 500 mg/l 500 – 1000 mg/l > 1,000 mg/l	Sin problemas Efecto laxante Mala calidad. Laxante; este efecto se exagera cuando se encuentran asociados a cloruros. Interfiere con la absorción de Cu. Aumenta consumo de agua y se producen heces blandas	Se menciona un límite máximo de 30 ppm, mientras que en las Cuadros de la NRC el límite es de 200 a 1000 ppm
Sulfato de magnesio (MgSO4)	4, 000 16,000 ppm 18,000 ppm	Altas concentraciones tienen efectos laxantes, baja en la producción de huevo y reducción en el consumo de agua Disminución en la producción y depresión notable. Incrementa el consumo del agua y la humedad de las heces, aunado por un retraso en el crecimiento	

XII Simpósio Brasil Sul de Avicultura e III Brasil Sul Poultry Fair
05 a 07 de abril de 2011 - Chapecó, SC - Brasil

Sulfato de sodio (NaSO ₄)	4,000 ppm 12,000 ppm	Altas concentraciones tienen efectos laxantes. Reduce la producción de huevo y aumenta el consumo de agua. Puede producir mortalidad si se administra crónicamente, observándose emaciación extrema. Desde que son expuestas las aves, se disminuye el consumo de agua, se produce gota visceral, acumulación de uratos, necrosis focal en los riñones y en casos extremos la muerte	
Arsénico	0.8 ppm 8 ppm	Disminuye consumo de agua, producción y tamaño de huevo. Aumento de muerte embrionaria. Disminuye peso de gallinas de postura	1 ppm
Cadmio	5.1 ppm 51 ppm	Disminuye consumo de agua, producción y tamaño de huevo. Aumento de muerte embrionaria. Disminuye peso de gallinas de postura	
Amoniaco	< 0.5 mg/ l	Concentraciones mayores son indicativos de contaminación bacteriana	
Sodio	50 - 300	Generalmente sin problema; si se encuentra asociado a sulfatos (> 50 ppm) o cloruros (> 14 ppm) se producen heces blandas. El exceso afecta la postura y puede llegar a causar la muerte	50 mg/l
Cloruro de sodio	10,000 ppm	Reduce la producción de huevo	
Cobalto	0.005 mg/L	Mayor concentración es tóxica	
Potasio	< 300 300	Sin problema Satisfactorio, dependiendo de alcalinidad y pH. Efecto aditivo con sodio	500 ppm
Calcio			500 ppm

XII Simpósio Brasil Sul de Avicultura e III Brasil Sul Poultry Fair
05 a 07 de abril de 2011 - Chapecó, SC - Brasil

Cobre	0.06 mg/L	Mayor concentración produce sabor amargo	0.6 ppm
Mercurio	0.01 mg/L	Mayor concentración es tóxica	
Manganeso	0.05 ppm	-----	
Plomo	<0.02 mg/L >0.02 mg/L	Altera y detiene el cremiento. Mayor concentración es tóxica. Dichos efectos se contrarrestan con metionina, aminoácidos azufrados y altas concentraciones de Ca ²⁺	
Selenio	0.001 mg/l	Mayor concentración es tóxica	
Vanadio	0.1 mg/L	Mayor concentración es tóxica	
Magnesio	50 – 125 >125 350	Sin problema; en forma de sulfato (> 50 ppm) es laxante. Laxante, irrita intestino con sulfatos altos. Máximo nivel	125mg/l
Yodo	0.33mg/l	-----	0.4 mg/L
Zinc	1.5mg/l	Mayor concentración es tóxica	1.5mg/l
Hierro	0.03 > 0.3 1 mg/ l	Sin problema Produce un color café; favorece el crecimiento de ciertas bacterias férricas, causa mal olor, sabor y precipitados que bloquean el sistema de distribución de agua. Formación de complejos con tetraciclinas; inactivación de sulfonamidas y con el ácido acetilsalicílico produce un sabor amargo	0.03 mg/ l
Nitratos		A pesar de que ocasionan alteración de la estructura de la hemoglobina, transformándola en metahemoglobina, la cual es incapaz de transportar oxígeno, las aves son capaces de tolerar concentraciones de 600 ppm.	Máximo 600 ppm
Nitritos	trazas < 0.05 mg/ l	Satisfactorio Indicador de contaminación bacteriana (contaminante fecal)	

Fluoruros	2 > 40	Nivel máximo Causa huesos blandos y baja de la producción	
Cloruro de sodio	200 mg/L	Concentraciones mayores causan defectos en el cascarón	
Oxígeno disuelto	> 7 mg/l < 7 mg/l	Se considera agua limpia Contaminada	
Cl	25 ppm > 200 ppm	Sin efecto Proporcionan sabor salobre al agua; interfiere con la eficacia de algunas vacunas y antibacterianos.	250 ppm
Fosforo			0.1 ppm

Un factor de suma importancia para ser considerado en la dosificación de antibacterianos en el agua de bebida es la carga microbiana y las características de la población microbiana ya que elevadas concentraciones bacterianas pueden llegar a abatir la potencia antibacteriana de nuestro principio activo. En condiciones reales de campo, el agua tiene una gran cantidad de microorganismos, incluyendo bacterias (toxinas bacterianas en algunos casos), virus, algas, protozoarios y huevecillos de parásitos intestinales. Evidentemente el valor ideal es de cero en el conteo de todos ellos pero su presencia también depende de las propiedades fisicoquímicas del agua. En el Cuadro 4 se presentan los rangos de pH para el desarrollo de diferentes microorganismos.

Cuadro 4. Valores de pH para el desarrollo de microorganismos.

pH del agua	Microorganismo presente
1.5 - 10	Hongos (productores de micotoxinas)
1.5 - 9	Levaduras
2.5 - 8	Bacterias (cocos y bacilos principalmente)
4.8 - 8	Enterobacterias (<i>Salmonella</i> sp, <i>Campylobacter</i> sp, <i>E.coli</i> , <i>Clostridium</i> sp)

Cuando las aves no beben agua y ésta permanece estática (8 horas), las bacterias pueden multiplicarse rápidamente; por ejemplo; si se hace un conteo en la noche en el que aparezcan 100 enterobacterias por mL de agua y se vuelve a hacer otro conteo en

la mañana, podrá verse que el número se incrementa hasta 5,000,000 de enterobacterias/mL. Este hecho puede darnos una idea de la cantidad de bacterias que las aves ingieren en la mañana y puede ser muy diferente al que se obtenga de tinacos, tuberías y líneas de distribución en otras horas.

La adición de minerales a las aves en la dieta se calcula tomando en cuenta al alimento y poco se ha estudiado el aporte de minerales disueltos en el agua de bebida. Actualmente se sabe que los compuestos inorgánicos en cantidades consideradas como contaminantes, modifican la salud y productividad de la parvada y a menudo afectan la eficacia de algunos medicamentos que se administran en el agua de bebida. Por ello es importante evaluarlos y estimar las propiedades organolépticas y fisicoquímicas del agua, tales como: total de sólidos disueltos (suma de materia inorgánica disuelta en una muestra de agua), oxígeno disuelto, pH, alcalinidad (presencia de Ca^{2+} CO_3^{2-} carbonatos (CO_3) y bicarbonatos (HCO_3), asociados con Na^+ , K^+ y Mg , nitritos, nitratos, $2+$ $2+$ sodio, hierro, etc); dureza: (presencia de sales, Ca, Mg, S, Fe, Mn, Al, en forma de carbonatos, bicarbonatos, cloruros, sulfatos y nitratos capaces de formar precipitados cuando se encuentran en solución). Este último dato es de gran importancia y la escala más aceptada para definir la dureza es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud, en la que, de acuerdo con la cantidad de sales de CaCO_3 presentes en ppm el agua se clasifica en: blanda o suave (0-60 ppm de CaCO_3), mediana o moderadamente dura (61-120 ppm de CaCO_3), dura (121-180 ppm de CaCO_3) y muy dura (>180 ppm de CaCO_3). Además existen diferentes formas de expresar la dureza. A continuación se presentan las más comunes.

- mg CaCO_3 /L o ppm de CaCO_3 : miligramos de carbonato de calcio (CaCO_3) en un litro de agua; esto es equivalente a ppm de CaCO_3 ;
- grado alemán: equivale a 17,9 mg CaCO_3 /L de agua;
- grado Americano: equivale a 17,2 mg CaCO_3 /l de agua;
- grado francés: equivale a 10,0 mg CaCO_3 /l de agua;
- grado inglés o grado Clark. Equivale a 14,3 mg CaCO_3 /l de agua.

El hecho de que siempre se haga referencia al CaCO_3 para expresar la cantidad de dureza, no significa que sea el único compuesto presente. Para facilitar su comprensión, se han

desarrollado formulas químicas que toman en cuenta la cantidad y el peso molecular de los elementos presentes (ya sea Mg, Fe, Zn, etc.) y los hacen equivalentes al peso molecular del CaCO_3 ; es por eso que cuando se hacen estudios en los que se utilice agua dura en el laboratorio, no basta usar CaCO_3 ; deben usarse la mayor cantidad de iones que simulen la composición original del agua dura y siempre tomando en cuenta su peso molecular.

Puede considerarse como contaminante aquel elemento cuya presencia puede pasar de concentración apropiada a tóxica y es de señalarse que poseen márgenes reducidos entre la concentración considerada como nutriente y la concentración tóxica. La presencia de contaminantes químicos reduce el consumo de agua y alimento en aves. Si el tiempo de exposición es prolongado, se sobrepasan los sistemas de adaptación y se generan problemas de salud. Además, se tendrían consumos de agua reducidos que inducirán variaciones en la dosis de los antimicrobianos, expresada como mg/kg/ave, así como la velocidad de administración.

Modificaciones farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) por la calidad del agua

Si se considera la administración de un antibacteriano, es un hecho que la presencia de materia orgánica y/o carga bacteriana en el agua, consume la actividad biológica del fármaco y reduce lo que llega activo al ave. Así que la potabilización del agua de bebida no es únicamente cuestión de higiene. El agua con 5 ppm de cloro tiene poca influencia en la absorción de fármacos en aves, pero no se han cuantificado las influencias de otros desinfectantes, misma que incluso puede ser benéfica. Por ejemplo, en nuestra experiencia los desinfectantes a base de cítricos aumentan la biodisponibilidad (F) de algunas fluoroquinolonas. Pero no se tiene un panorama más amplio de la interacción de los cítricos con otros antimicrobianos ni de otros agentes potabilizadores y la F de antibacterianos. Una relación más clara es la de que a mayor dureza del agua mayor inactivación de la mayoría de los antibacterianos. Los casos más extremos son la oxitetraciclina, la clortetraciclina, la amoxicilina y la ampicilina. El caso de la enrofloxacin es curioso pues sucede que la actividad *in vitro* puede no verse afectada y a veces incluso se observa hasta mejorada en aguas duras. Empero, este fenómeno

ocurre *in vitro* solamente se ha determinado que se formaban dímeros de este fármaco *in vitro* (Figura 1) que no se absorben tan eficientemente como lo hacen las moléculas anfifílicas libres de enrofloxacin, como se muestra en la Figura 2. Esto seguramente aplica a otras fluoroquinolonas.

± F = fracción del fármaco que mediante absorción llega a la circulación sistémica. Así, la F por vía IV = 100% pues no hay proceso de absorción y la F de otra vía de administración, por ej. La oral es = Foral/Fiv x 100.

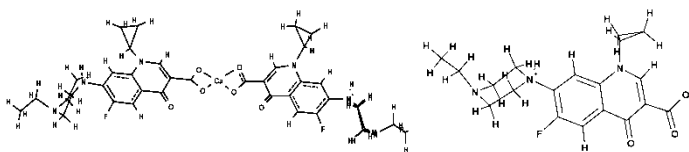


Figura 1. Forma de dímero de la enrofloxacin en aguas duras (izquierda) y de la enrofloxacin en su forma normal (derecha).

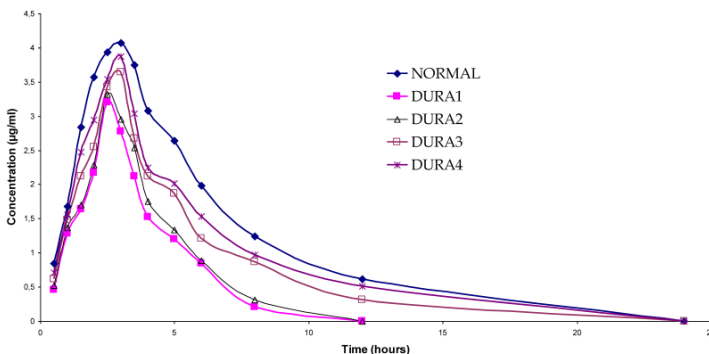


Figura 2. Curva de concentración vs tiempo de aves dosificadas con enrofloxacin en diferentes durezas de agua. Entre más dura el agua menor biodisponibilidad.

Se ha identificado, por ejemplo, una reducción de hasta 60% de la actividad antibacteriana de la enrofloxacin en aguas duras. Ahora bien, si se combinan ambos factores: una carga bacteriana elevada y una gran dureza del agua, entonces se puede fácilmente tener una actividad antibacteriana tan débil que brindaría resultados pobres e inconsistentes para muchos antibacterianos. Si no se presta atención a la medicación de antibacterianos en agua se pueden presentar situaciones más crítica para muchos de ellos. Por ejemplo, que no se cubra el tanque de agua y se exponga a la luz solar. En este caso los fármacos fotosensibles se degradan v.g. fluoroquinolonas, β -lactámicos, tetraciclinas. Para valgunos antibacterianos como los concentración-dependiente, un manejo deficiente del agua (sin restricción) que no obligue a los animales a medicarse con una dosis bolo[§], afectará la magnitud de la concentración plasmática máxima (C_{max}), lo cual es un rasgo de máxima importancia para ese tipo de antimicrobianos, como las fluoroquinolonas. Se ha demostrado que las fluoroquinolonas tienen una actividad antibacteriana mucho mayor y brindan un mejor resultado clínico, cuanto más elevada es la concentración plasmática máxima lograda (idealmente C_{max} 10 – 12 veces el valor de la CMI).

[§] Dosis bolo = toda la dosis del día o del intervalo de dosificación elegido en una sola toma, o en el menor tiempo posible.

En la Figura 3 se presentan los perfiles de dos enrofloxacinas, la denominada “A” que fue manejada con las deficiencias descritas (sin restricción previa, sin cerrar la llave de acceso que impida la dilución del preparado, dejando que la luz la afecte y es de mala calidad y la “B” que es de buena calidad y se administró observando lo dicho.

En contraste al manejo del agua detallado, para los antibacterianos tiempo dependientes esto no es relevante y en todo caso requieren su presencia en el agua durante todo el día y deberán tener una vida media de eliminación relativamente larga para evitar que las concentraciones caigan excesivamente durante la noche cuando se abate notablemente el consumo de agua v.g. el florfenicol, sulfonamidas, tetraciclinas, fosfomicina, algunos

macrólidos. En estos casos, el valor de la C_{max} no es importante y se les cuantifica para eficacia clínica con la relación AUC/CMI^{**} , que varía para cada familia y aún están en definición en aves. Para estos fármacos es más importante estar en o por encima de la CMI (a lo máximo dos veces) el mayor tiempo posible.

** AUC/CMI = área bajo la curva de concentración plasmática vs. tiempo dividida entre la concentración mínima inhibitoria del patógeno en cuestión.

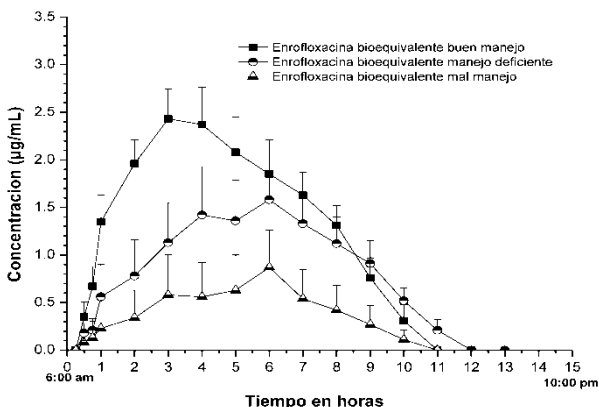


Figura 3. Diferencias en las concentraciones plasmáticas de una enrofloxacina bioequivalente en pollo de engorda medicado en el agua al 0.1% bajo distintos niveles de manejo del medicamento y del sistema de provisión del agua.

A menudo se contemplan los sistemas de potabilización del agua en las granjas como una inversión utópica en términos de costo/beneficio. Sin embargo, si cada vez que se medica la parvada se contemplan los costos por pérdida de la actividad antibacteriana, más los inherentes a la mortalidad, baja de la producción, costos financieros, generación de cepas bacterianas resistentes, etc., entonces se podrá justificar con creces el costo de sistemas de potabilización y mejora de la calidad del agua. Por ejemplo: debe pensarse que no solo se desperdicia el 60% de la actividad antibacteriana de una enrofloxacina de mala calidad y mal usada en

una parvada, sino que es muy probable que el 40% de la actividad restante no brinde una protección clínicamente ponderable y por lo tanto se desperdicia en realidad el 100% de la medicación, amén de que se tendrá que recurrir a una segunda opción antibacteriana con los costos correspondientes. En el Cuadro 5 se presenta la guía mínima de calidad del agua.

Como se comentó, es esencial calcular el consumo de agua bajo diversas dietas, durante los días en los que varía notablemente la temperatura interna de la caseta, para la línea de aves que se tiene, etc. Si se medican fármacos sin considerar consumo, las consecuencias clínico-productivas pueden ser subóptimas. Se sabe que una ave puede consumir aproximadamente un 9% más de agua por cada grado que se eleve la temperatura por arriba del nivel térmico ideal; situación ésta que resulta muy común en muchos países de América y a menudo ayudado por descuido de los encargados de casetas o galpones. Por esta razón, la sobredosificación de algunos antibacterianos puede inducir en el mejor de los casos una eficacia clínica inusual o en el peor una toxicidad no esperada y a menudo no percibida como tal; v.g., disminución del estatus inmunológico de la parvada, diarreas, etc. En el caso de antibacterianos relacionados con la inducción de una moderada inmunodepresión como las sulfonamidas y los fenicoles, se puede fácilmente rebasar la dosis adecuada si no se consideró el consumo de agua en clima cálido y se puede llegar a una dosis tóxica, aunque no siempre sea perceptible para el médico la toxicidad inducida. En contraste, se puede tener una percepción de eficacia clínica de un antibacteriano de baja calidad, dado que en realidad se logró una dosis muy elevada como se observa en la Figura 4 para enrofloxacin. Obviamente esto es asumiendo que el tinaco puede soportar la dosis para la relación agua medicada vs. consumo promedio de los pollos en la caseta.

Cuadro 5. Guía mínima de calidad de agua para aves.

Contaminante o característica	Nivel ideal	Máximo aceptable	Comentarios
Bacterias	0/mL	10.000/ML	El cero es teórico
Calcio	60 mg/mL	---	Correlacionado con el punto anterior
Cloro	< 14 mg/mL	250 mg/mL	Incluso 14 mg/mL de este ion son perjudiciales. Si se mezcla con Na > 50 mg/mL se tendrá diarrea osmótica
Cobre	0,002 mg/mL	0,6 mg/mL	Concentraciones más elevadas producen un sabor desagradable
Coliformes	0/mL	5.000/mL	El cero es teórico
Dureza total	60-180	--	< 60 es un agua poco común muy dulce > 180 se considera en extremo dura y afecta muchas edificaciones
Hierro	0,2 mg/mL	0,3 mg/mL	Concentraciones superiores dan mal olor y sabor al agua Reducen eficiencia de la medicación
Plomo	----	0,02mg/mL	Concentraciones superiores son tóxicas
Magnesio	14 mg/mL	125 mg/mL	Concentraciones mayores son laxantes. > 50 mg/L afecta rendimiento sobretodo si el sulfato está elevado
Nitratos	10 mg/mL	25 mg/mL	Concentraciones de 3 a 20 mg/mL afectan el rendimiento
Nitritos	0,4 mg/mL	4 mg/mL	Concentraciones mayores afectan el rendimiento
pH	6,8-7,5	--	< 6,0 afecta la parvada < 6,3 afecta la parvada severamente
Sodio	32 mg/mL	< de 30 mg/mL	> 50 mg/L afectan rendimiento, sobretodo si los sulfatos y/o el cloro están altos
Sulfato	125 mg/mL	250 mg/mL	Concentraciones superiores son laxantes; 50 mg/mL afectan rendimiento, sobretodo si el magnesio y/o el cloro están altos
Zinc		1.50 mg/mL	Concentraciones más elevadas son tóxicas

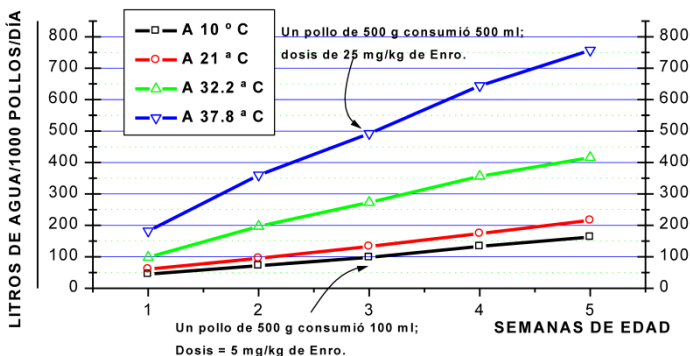


Figura 4. Efecto de hiper e hipodosis de enrofloxacin en relación al consumo de agua en casos de temperatura ambiental elevada o reducida.

Dosificación de fármacos en el alimento

Para revisar las características del proceso de dosificación de medicamentos en el alimento (principalmente antimicrobianos y anticoccidians), vale la pena destacar algunos puntos relacionados con la anatomía y fisiología del aparato digestivo, sitio éste desde donde se absorberán los fármacos. En el Cuadro 6 se presenta un esquema que revela los segmentos distinguibles de la anatomía del ave y los rangos de tiempo que normalmente se requieren para completar el tránsito del alimento en aves sanas. Destaca además que las aves comerciales tienen un sistema porta hepático-renal. Esto es, a diferencia de los mamíferos, no todo el flujo portal va de intestinos a hígado, existen derivaciones circulatorias que van directamente a los riñones. Esto modifica sustancialmente la velocidad de depuración de los medicamentos pues, a diferencia de los mamíferos, ni siquiera se biotransforma una parte (metabolismo de primer paso), sino que sufren una eliminación de primer paso. Además de esta peculiaridad, el tránsito gastrointestinal de las aves es relativamente rápido y muy variable. Por ejemplo: los alimentos secos permanecen más tiempo en el buche que los húmedos. Dependiendo de esto la estancia de los alimentos en el buche puede fluctuar de 3 hasta 15 horas, aunque es más común referirse a tiempos de 5 – 7 horas.

Cuadro 6. Valores rango y/o promedio de pH y tiempos del tránsito gastrointestinal en aves comerciales sanas.

Estructura	pH	Estancia (rango en min)	Tiempo medio de retención
Buche	4.5 – 5.3	45	56
Proventrículo + Molleja o estómago muscular	2.0 – 4.3	70 -150	50
Asa duodenal	5.6 – 7.9	160 – 200	45
Ileum	5.8 -6.8	120	80
Ciegos			20
Intestino grueso-recto	6.3 – 7.7	30 – 50	15
Tiempo de transito total		5-7 horas	

Los fármacos y en general las sustancias se absorben por variados mecanismos entre los que destacan: (1) la absorción por gradientes de concentración no iónica y (2) la absorción por transporte activo. También puede haber transporte facilitado, pincoitosis, filtración, pero son menos importantes cuantitativamente. La primera forma de absorción es responsable de al menos el 80 - 90% de la absorción y el resto puede estar dado por el transporte activo ya sea en forma de bomba de extrusión o en forma de bomba de inclusión. La absorción esta en buena parte gobernada por la ley de Fick que contempla la fase (1), pero adaptada a la farmacología de las aves, se puede resumir así:

$$\text{Absorción de un fármaco} = \frac{[]_a + LS + SA + TA^+ + IA + TGI^{\text{lento}}}{[]_b + HS + GSA + TA^- + IA + TGI^{\text{rápido}}}$$

Donde la absorción se estima en términos de cantidad y velocidad y lleva una proporción directa con:

- a = concentración alta del fármaco en el sitio de absorción.
- LS = liposolubilidad y entre más liposoluble (o no-ionizado, no-disociado) en el pH en el que se encuentre más eficiente será la absorción (Henderson-Hasselbach). Esto hace de inicio, sean más absorbibles los medicamentos presentes en el agua de bebida por comparación a los que se dan con el alimento. Aquí intervienen también la calidad de los vehículos y preparación farmacéutica.
- SA = Superficie de absorción; a > superficie mejor absorción.

- TA^+ = presencia de bombas de influjo en el GI del ave y/o receptores específicos. Por ejemplo, para la amoxicilina existen receptores limitados y solamente en la parte del duodeno y un poco en ileum, pero no hay estos sitios más distalmente.
- $IA = a >$ irrigación del área mejor absorción
- TGI^{lento} = un tránsito gastrointestinal lento permite mejor absorción

Y la absorción lleva una proporción inversamente proporcional a:

- b = baja concentración del fármaco
- HS = fármaco hidrosoluble o ionizado (disociado)
- GSA = grosor de la membrana o barrera del gastrointestinal
- TA^- = presencia de bombas de extrusión que expulsan el fármaco de regreso al lumen, como la glicoproteína p , las denominadas *ATP binding cassette*, etc.
- $TGI^{rápido}$ = transporte gastrointestinal rápido

Se ha comentado que las dosis de los medicamentos en aves comerciales se han instituido por criterios de nulo valor farmacológico, esto es: extrapolaciones de lo que se recomienda en humanos y en otras especies, consideraciones económicas; básicamente costo de los principios activos y una percepción de eficacia basada en ensayo empírico y error. De tal suerte que, los criterios de PK/PD que se consideran como claves en humanos y otras especies, aquí han sido poco atendidos. Adicionalmente, el “diseño farmacéutico al que se somete a los principios activos es en realidad muy deficiente. Tan solo se acostumbra a generar una premezcla con vehículos inertes y no se consideran pHs, tránsito gastrointestinal, presencia o ausencia de promotores de la biodisponibilidad, forma farmacéutica que esté protegida de los elementos de la dieta, eficiencia de mezclado de la premezcla en diferentes dietas, etc.

Si el vehículo es el alimento, el veterinario debe estar conciente de que salvo raros casos como el florfenicol, es común que el antibacteriano se absorba menos eficientemente en presencia del bolo alimenticio. En otras palabras, existe una notable reducción en la biodisponibilidad de un antibacteriano cuando interactúa con los elementos de la dieta. Por ejemplo las vitaminas (neutralizan β -lactámicos), los iones di y trivalentes del alimento y la inmensa variedad de potenciales interacciones y cambios de pH. Así, se calcula una biodisponibilidad de tan solo el 20% para oxitetraciclina y clortetraciclina en pollo de engorda. Por ejemplo, una dosis de 400 ppm en el alimento darán un promedio de 60 mg/kg de dosis a un consumo de 15 g de alimento para un pollito de 100 g. Si solo se tiene una F del 20%, la fracción activa para efecto sistémico será de 12 mg/kg, lo que se logra una concentración sérica muy baja. Las repercusiones de esta dosis a nivel plasmático se pueden observar en la Figura 5. Esta situación es aún más drástica para un pollo de más peso; por ejemplo: a la dosis señalada un pollo de 750 g con un consumo de alimento de 90 g, recibirá 48 mg/kg, esto es, dada la F comentada, esto significa una dosis real de tan solo 9.6 mg/kg. Las fallas terapéuticas serán evidentes si se medican toneladas de alimento y no pollos. Se debe calcular la dosis deseada y ajustarla al consumo real de alimento. Esto resulta evidente si se observa la Figura 5, obtenida a partir de los datos anteriores en una situación de campo real.

Aunque parece evidente, es necesario reiterar que la F de un medicamento es menor por vía oral (en el agua de bebida y sobretodo en el alimento) que por vía IM o IV. Por ejemplo, la enrofloxacin tiene las siguientes F son: IM = 87.51%; SC = 80.78%; PO = 59.58% (9, 10). La F de la mayoría de los β -lactámicos se reduce en presencia de alimento pero más aun en agua pues se degrada químicamente muy rápido. Así, la amoxicilina blindada (para aumentar su estabilidad en el alimento) logra una F máxima del 30% en aves, mientras que la espectinomycin y la polimixina B o E apenas alcanzan una F del 7-10%. Considerando lo dicho, es importante señalar que un blindaje demasiado eficiente y no sensible a la fisiología del digestivo de las aves, pasará por el tubo GI sin alterarse y no se absorberá, dado una F incluso inferior a la amoxicilina no blindada. Esto es debido a que la amoxicilina y ampicilina no se absorben en sitios caudales al duodeno.

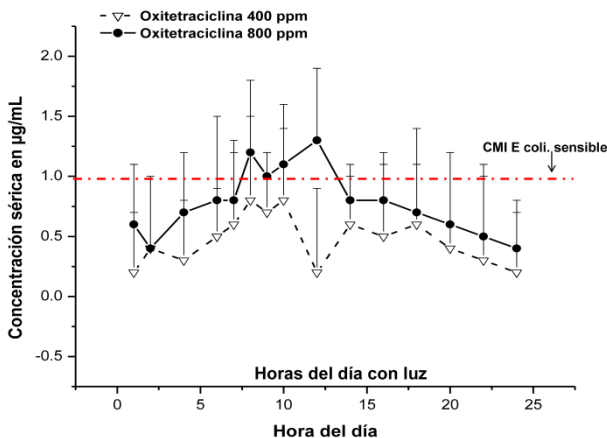


Figura 5. Concentraciones plasmáticas de oxitetraciclina cuando se medicó a 400 y 800 ppm. Se señala la CMI de una *E. coli* muy sensible, aunque los valores de CMI de la NCCLS son de 2.5 µg/mL, lo que no se logra en ambos casos. No obstante, por ser un antibacteriano dependiente del tiempo y con un buen VdAUC es factible tener una respuesta clínica ponderable. Además se han encontrado propiedades antiadhesivas bacterianas para las tetraciclinas, lo que puede explicar parte de la eficacia.

Es evidente que no es posible que se medicue a dosis más bajas por vía oral que las correspondientes por vía parenteral, error que se comete a menudo en función de consideraciones tan absurdas como el costo o el débil argumento de aplicar una “dosis preventiva”^{††}, premisa que sugiere una capacidad excepcional de “adivinar” que se avecina una infección bacteriana, situación ésta que se presenta en casos contados dentro de la clínica en aves (v.g., clostridiasis) y que por lo general solo ayuda a generar resistencias bacterianas^{‡‡}. Hay además antibacterianos que no se absorben por vía oral o lo hacen con valores de F que resultan inútiles para uso sistémico, como: los aminoglicósidos (neomicina, gentamicina, apramicina, etc.), las polimixinas, la bacitracina.

†† No confundir preventivo con metafiláctico. El segundo caso se refiere al tratamiento agresivo a todos los animales o parvadas de la explotación al primer signo inminente de infección grave y con una dosis terapéutica adecuada.

‡‡ En el mundo se consumen aproximadamente más de 1,500.000 toneladas de antibacterianos por año. El 50% de este consumo se genera en veterinaria (11). Si a estas cifras se adosa el argumento de que hace más de 20 años que no se cuenta con ninguna familia nueva de antibacterianos y que la resistencia bacteriana va en aumento, entonces se comprenderá porqué algunos autores temen que el ser humano se encuentre en el umbral del regreso a la era preantibiótica. Aunque esta visión es debatible, es evidente que se deben cuidar las opciones antibacterianas.

En la farmacología como en cualquier otra disciplina biológica, se deben aceptar excepciones. Se ha demostrado, por ejemplo que las tetraciclinas disminuyen la adhesión de la *Escherichia coli* al epitelio GI y con esto se reduce drásticamente su patogenicidad, aún en cepas resistentes. En tales casos la ganancia de peso será mayor, amén de otros efectos promotores del crecimiento como el adelgazamiento de las paredes de las velocidades del borde en cepillo del GI. Esto implica la existencia de otros efectos de los antimicrobianos sobre el proceso de salud – enfermedad aún no muy explorados. Por ejemplo, los macrólidos y la fosfomicina no solo actúan inhibiendo el crecimiento bacteriano, también se sabe que aumentan la capacidad fagocitaria y de destrucción de macrófagos, aunque no se ha cuantificado el valor que esto puede tener en la clínica. Estos ejemplos ponen de manifiesto la necesidad de realizar más investigaciones minuciosas sobre el verdadero impacto de los antibacterianos en la producción avícola, en la generación de resistencias bacterianas y su impacto con la salud pública y en el costo:beneficio de su uso en la avicultura. A esta altura vale la pena hacer una reflexión: - las tetraciclinas se han usado en la avicultura ya por más de medio siglo y ocupando, aún en nuestros días, el primer lugar en uso en el alimento a nivel mundial -. Resulta entonces curioso que hasta ahora se perciba un “peligro” por su uso en el alimento. Si bien el uso de antibacterianos debe ser racional y fundamentado en dosis congruentes o evidencia científica de que su inclusión disminuye la presentación de enfermedades, también resulta necesario aceptar que dadas las condiciones actuales de demanda de alimentos y costo:beneficio del mercado, no es económicamente posible producir pollo, a nivel comercialmente viable, sin antimicrobianos.

Hay que aceptar que en la mayoría de los casos nos falta aún mucho para adecuar los principios activos a las necesidades reales de las aves criadas de manera intensiva. Por ejemplo, en la Figura 6 se presentan las concentraciones séricas de tilosina en aves dosificadas con este antibacteriano ya sea en el alimento o en el agua y a distintas dosis. Se percibe claramente después de realizar múltiples regresiones *Gaussianas* que durante la noche las concentraciones de este antimicrobiano caen drásticamente y con ello su eficacia disminuye y aumenta la tasa de generación de cepas resistentes de *Mycoplasma sp.* a este fármaco. Aún no se cuenta comercialmente con preparados de liberación prolongada – sostenida y quizá con promotores de la absorción que mitiguen este efecto.

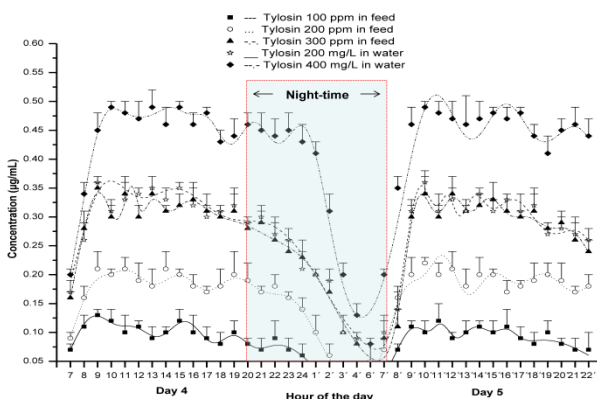


Figura 6. Concentraciones de tilosina en suero de gallinas de postura, posterior a la administración de varios niveles de dosificación en el agua o alimento. Nótese como caen las concentraciones séricas por la noche.

El confinamiento de grandes parvadas incrementa necesariamente el riesgo de enfermedades transmisibles, a pesar de que se han implementado numerosos programas de bioseguridad y medidas preventivas como la vacunación, la erradicación de enfermedades y el uso de tratamientos alternativos como la exclusión competitiva y los estimulantes de la inmunidad. Al respecto, es necesario señalar que han resultado de ayuda para

disminuir el uso de antimicrobianos, pero a la fecha no se les puede considerar como una solución sustitutiva de ellos. Se listan a continuación los enfoques alternativos más comunes:

- Enzimas exógenas.
- Acidificación del alimento.
- Probióticos colonizantes (*Lactobacillus sp.*, *Enterococcus sp.*, *Streptococcus sp.*) y no colonizantes (*Bacillus sp.*, *Saccharomyces cerevisiae*) (exclusión competitiva).
- Prebióticos (oligosacáridos, rafinosa, stachyose, verbasiose arabinogalactosiae, arabinoxilan y rhamnogalacturonosa).
- Hierbas y aceites etéricos (pimientas, gengibre, curcumina, orégano, clavo, ajo, canela, etc).
- Inmunoestimulantes: -1,3/ 1,6 glucano extraído de la pared de levaduras, Macrogard®, oligosacáridos diversos.
- Manejo-Bioseguridad.

De cualquier manera se aconseja un uso prudente de los antibacterianos y para ello se pueden tomar como pilares los siguientes puntos para los antibacterianos aplicados de manera terapéutica:

1. No deben utilizarse como alternativa al buen manejo, vacunación e higiene.
2. Deberán utilizarse solo bajo supervisión de un veterinario. No deberá relegarse la responsabilidad a dueños o encargados de casetas.
3. No deberán usarse por largo plazo en ausencia de enfermedad y de preferencia deberán usarse de acuerdo con la sensibilidad de los microorganismos.
4. Deberán utilizarse de manera profiláctica solo para prevenir una patología determinada, bien definida y de acuerdo con un plan específico.
5. Se debe evitar la interacción de tratamientos con programas preventivos (v.g., florfenicol y tianfenicol antes de una vacunación).
6. Deben utilizarse bajo un esquema congruente con su farmacocinética (biodisponibilidad, difusión, etc.) a fin de promover máxima eficacia y mínimo desarrollo de resistencias.

7. Deben utilizarse con base en programas de monitoreo que permitan el uso oportuno, agresivo de la antibioticoterapia, por ejemplo registrando el número de kg de biomasa animal tratada/día como proporción del total de kg de biomasa en riesgo.

Promotores del crecimiento

Estos medicamentos no se usan con prescripción del veterinario en países avanzados como EUA y Canadá, pero la gran mayoría está prohibido en Europa. Se ha intentado controlar su uso en países Latinoamericanos. Se espera que los productores los usen de manera prudente y de acuerdo con las instrucciones del fabricante, a su vez aprobadas por la autoridad local. La recomendación inicial a nivel mundial para su uso era:

"Debe suspenderse el uso de antimicrobianos en veterinaria como promotores del crecimiento si: (1) se les usa en medicina humana o (2) si se sabe que seleccionan cepas resistentes de patógenos del ser humano a antibacterianos usados por el ser humano".

Se han modificado estos conceptos y ahora se postula que todo principio activo o sus metabolitos que pudieran algún día causar un problema o que se le pudiera usar en medicina humana en un futuro no debe utilizarse como promotor o aditivo alimenticio. Esta visión se basa en el denominado "*precautionary principle*" y deja desprotegido a virtualmente cualquier principio activo usado en el ámbito de la producción que ya de por si se ha caracterizado estas últimas dos décadas por una sequía de ideas, ya sea por el reto tecnológico implícito y/o por el riesgo financiero que conlleva el desarrollo de nuevos antimicrobianos para las especies productivas.

Esta medida aplicada en la Unión Europea ha conllevado algunas consecuencias. Por ejemplo, los productores de cerdo en Suecia tuvieron que tomar una serie de medidas drásticas apoyados por su gobierno tanto económicamente como logísticamente para lidiar con el problema de la *Salmonella* sp. en cerdos, pero estas mismas medidas costosas y drásticas no pueden tomarse en el resto de Europa o el mundo. Los costos serían tan altos que se abatiría la producción porcina y esto generaría un estímulo muy

pobre para la inversión en esta rama. De hecho se ha comentado que la presión por la prohibición en el uso de antimicrobianos en el alimento ha aumentado considerablemente la importación de carne de aves y cerdos de países en desarrollo a Europa y algunas partes de Asia y, dado que “estos productos NO dejan residuos”, a la fecha no es posible la prohibición de su importación porque la carne producida se ajusta a los preceptos de la WTO (*World Trade Organization*).

Aún falta mucho para tener suficiente evidencia que permita precisar si el uso de promotores de crecimiento impacta en la salud del hombre y su prohibición genera un costo:beneficio tal que debe seguir observándose. Mientras tanto, se puede adoptar una política “de prudente espera” para que se derive suficiente evidencia científica de la Comunidad Europea que apoye o derogue la prohibición de los promotores del crecimiento antibacteriano (12-bis’).

Bioequivalencias

Aunque los medicamentos originales o pioneros (de referencia) y los genéricos deberían brindar las mismas concentraciones en sangre y tejidos de los animales a tratar, se reconoce que se pueden tener medicamentos no bioequivalentes^{§§} en el mercado. En tanto los países en los que se practica la avicultura no se exija el establecimiento de pruebas obligatorias de bioequivalencia para acceder al registro de un preparado y se permita la venta de preparados de antibacterianos copia o genéricos sin este requisito, el veterinario tendrá que elegir medicamentos no solo en función de lo que la parvada necesita, sino que buscará su elección dentro de una gama de preparados de acuerdo con su experiencia clínica y considerando el precio. Por ejemplo, se realizó una investigación con 6 preparados comerciales de enrofloxacin en Latinoamérica y de 17 preparados en Europa y los resultados indicaron que casi todos los genéricos resultaron no bioequivalentes (13, 21, 24). Dado que la eficacia de la enrofoxacin radica en que se logren concentraciones plasmáticas máximas ($C_{p_{max}}$) equivalentes a 10 -12 veces el valor de la CMI de la bacteria en cuestión o bien, que se tenga una relación de AUC (área bajo la curva de concentración plasmática vs. tiempo) sobre el valor de la

CMI (AUC/CMI) > a 125, es factible puntualizar que el uso de las enrofloxacinas no-bioequivalentes no brindará la eficacia clínica esperada (13). Las consecuencias para la práctica de la clínica en la avicultura son negativas. Por ejemplo, dado que no se obtiene la eficacia clínica deseada, el clínico a menudo asume que todos los preparados de enrofloxacinas son iguales. El veterinario rara vez piensa que existe una notable diferencia en biodisponibilidad entre preparados, asume que las autoridades cuidan la calidad de los productos que se venden y por lo tanto deduce que se ha generado un fenómeno de resistencia bacteriana, cuando en realidad el problema radica en las calidades farmacéuticas.

Además del impacto en la clínica, la presencia de otros vehículos puede fácilmente generar cambios en los tiempos de retiro de reastro o retiro de huevo. Esto fomenta el contacto de la enrofloxacinas con el ser humano, con consecuencias graves de resistencia cruzada con ciprofloxacina y quizá otras fluoroquinolonas en el ser humano (14-16). Más aún, los ensayos de bioequivalencia se realizan por acuerdo internacional en animales sanos y bajo condiciones controladas de dosificación. En condiciones de campo, la dosis de enrofloxacinas no se aplican con tanta precisión y con las irregularidades en el consumo de agua en aves enfermas, este hallazgo puede ser aún más aparente. En la Figura 7 se presentan las diferencias encontradas en uno de los ensayos.

§§ Bioequivalencia: “Los productos bioequivalentes son estadísticamente indistinguibles basándose en sus respectivas curvas de concentración-tiempo del fármaco activo en una matriz biológica apropiada.” En otras palabras, la bioequivalencia de un fármaco se puede definir también como la presentación de los efectos farmacológicos en un fármaco copia, idénticos a los logrados con el producto original (18).

La falta de bioequivalencia de un producto no debe contemplarse únicamente como un ejercicio de farmacovigilancia, es una gran oportunidad para fomentar el estudio de los vehículos utilizados en cada preparado y las calidades de los principios activos utilizados por las diferentes compañías farmacéuticas, así como para lograr buenas prácticas de manufactura. En ensayos experimentales primero y en condiciones de campo después, se ha demostrado que se puede mejorar la absorción de diversos preparados. En la figura 8 se presentan los perfiles séricos de enrofloxacinas sola y junto con la aplicación de un promotor de la

absorción (17). Lo anterior no debe tomarse como argumento para reducir la calidad de las materias primas. Por el contrario es esencial utilizar materias primas de calidad, analizada ésta no solo en términos de actividad antibacteriana *in vitro*, sino con métodos químicos analíticos que definan la pureza, la ausencia de isoformas y la *chiralidad* (proporción de material *levo* y material *dextro*) en un preparado. Es importante que las compañías manufactureras de productos para la industria avícola inviertan en investigación y no solo busquen igualar, o lo que es peor, competir por precio con preparados de dudosa calidad. Las compañías farmacéuticas que accedan a la veterinaria del futuro deben basar su permanencia en el mercado con base en investigación, buscando superar las cualidades farmacocinéticas de los productos originales. En la Figura 9 se presenta gráficamente como se pueden obtener concentraciones mejores de tilosina al incluirla en formulaciones que contengan “promotores de la biodisponibilidad”

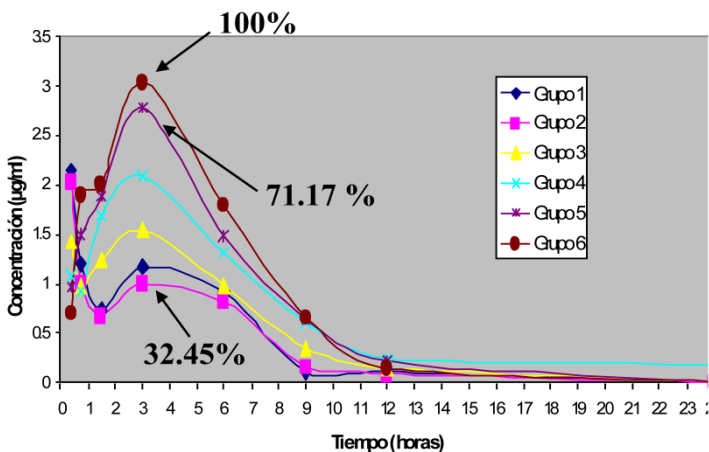


Figura 7. Diferencias en la biodisponibilidad de 6 preparados de enrofloxacina a dosis de 10 mg/kg administrados en una sola toma forzada en pollo de engorda. El grupo marcado con el 100% fue el medicamento original de referencia. Se concluye ausencia de bioequivalencia.

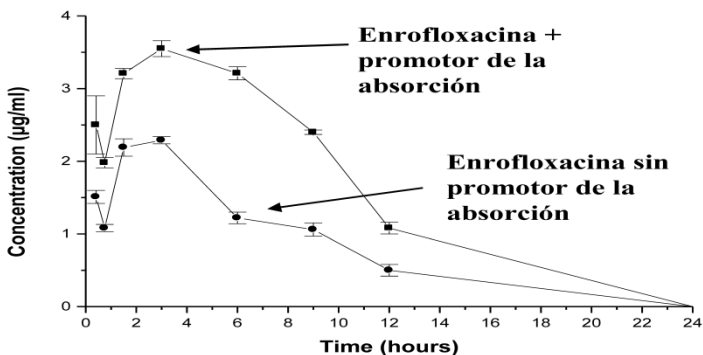


Figura 8. Promoción de la absorción de enrofloxacin (10 mg/kg) en pollo de engorda mediante la administración conjunta de promotores de la absorción (17).

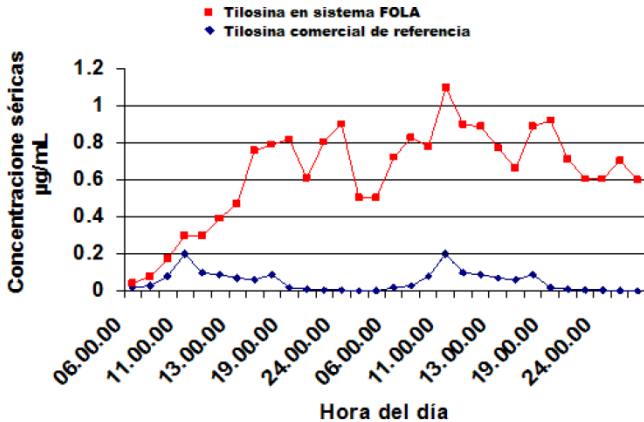


Figura 9. Concentraciones de tilosina logradas mediante diseño farmacéutico (FOLA) en pollos medicados con la misma dosificación de tilosina.

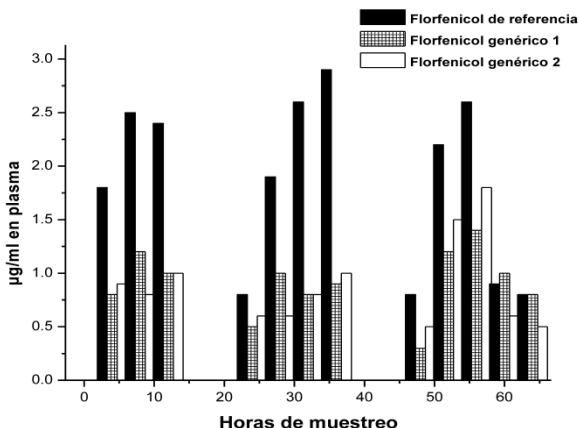


Figura 10. Concentraciones plasmáticas de tres preparados de florfenicol en aves pesadas a las que se les administró en el agua de bebida una dosis calculada en 20 mg/kg/día.

Las diferencias en bioequivalencias están en la gran mayoría de los productos a los que tenemos acceso en Latinoamérica. En la Figura 10 se presentan las bioequivalencias encontradas para tres fuentes de florfenicol administrada en el alimento a aves pesadas a dosis de 20 mg/kg/día en el alimento por tres días y en la Figura 11 lo correspondiente para amoxicilina trihidratada.

Manipulación de la dosis

Tiempo atrás el veterinario producía sus mezclas antibacterianas para cada caso, dictaba basado en su experiencia la dosis y frecuencia de administración de los fármacos y sus combinaciones. La tecnología de la segunda mitad del siglo XX hace que se acote cada vez más el papel del veterinario especialista en aves al aplicar medicamentos. En otras palabras, las instancias regulatorias de los gobiernos indican cada vez con mayor detalle las limitantes e indicaciones de los medicamentos. Más aún, en países avanzados casi no existe el denominado uso por criterio del veterinario y recurrir a un uso no detallado o fuera de lo indicado en

la etiqueta (*extralabel*) puede ser causa de infracciones a la ley. Así, los veterinarios a menudo tienen restringida la facultad de alterar la dosis o la frecuencia de administración. Las razones que se esgrimen pueden tener valor, por ejemplo: la observancia estricta de tiempos de retiro precisos, evitar antagonismos por dosificación conjunta de medicamentos incompatibles, uso racional de cada preparado, etc. En contraste, se limita la actividad profesional del veterinario a un nivel técnico de “dosificador” y no puede manipular ni la dosis ni la frecuencia de administración. El veterinario especialista en Latinoamérica debe procurar mantener esa libertad perdida y añadir a los medicamentos su conocimiento farmacológico.

***No es factible que el veterinario intente mezclas a pie de caseta o galpón. Las interacciones químicas e inactivaciones antibacterianas no necesariamente se manifiestan con precipitados. Para realmente saber si una “idea” de una combinación resulta compatible, se deben realizar numerosos estudios entre los que destacan: compatibilidad y estabilidad químicas, isobogramas con bacterias clave, farmacocinéticas por separado y en conjunto, establecimiento de tiempos de retiro de rastro, optimización de los vehículos y muchos más.

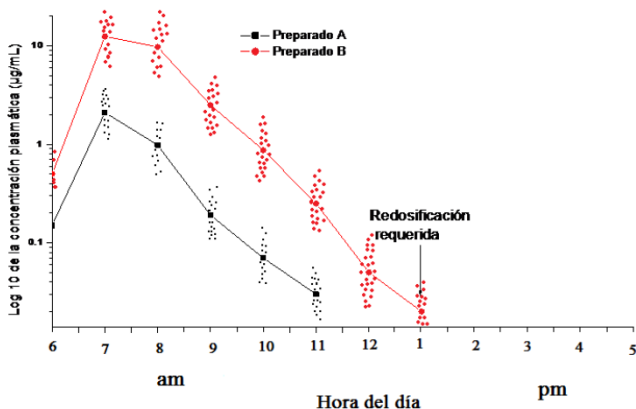


Figura 11. Bioequivalencia de dos preparados de amoxicilina en el alimento en pollo de engorda a razón de 20 mg/kg. Nótese la influencia del blindaje en la biodisponibilidad, no por el fenómeno de absorción *per-se*, sino por la estabilidad y la presencia de dispersante (A) y una no blindada y con vehículo a base de dextrosa (B). Cada punto es la media de 20 a 25 mediciones y se omitieron las DE.

Por razones que resulta impropio analizar aquí, el veterinario y la industria farmacéutica han adoptado el intervalo de dosificación de 24 hrs como estándar para casi todos los antibacterianos usados en avicultura. La vida media plasmática de eliminación ($T_{1/2\beta}$)^{†††} de un antibacteriano nos da una idea de su permanencia en el organismo. Cuando se multiplica por 10 el valor de $T_{1/2\beta}$ de un medicamento, se sabrá el tiempo en que se elimina del organismo el 99.99% del fármaco administrado, a partir del valor de C_{max} . Al mismo tiempo, este valor indica que el fármaco se debe volver a dosificar antes de las 10 $T_{1/2\beta}$ cuando menos si es que se quiere evitar que las concentraciones plasmáticas lleguen virtualmente a cero. Pero, a partir del nivel de C_{max} que generalmente se logra en las primeras horas posterior a una aplicación oral, el medicamento se habrá excretado en un 87.5% en tan solo tres vidas medias. Por ejemplo, la amikacina que es un antibiótico de elevada potencia del grupo de los aminoglicósidos, (el aminoglicósido más potente y que menos resistencias bacterianas

genera), tiene una $T_{1/2}$ de 1h 29 min, por lo tanto, se le debe redosificar antes de que llegue a la $T_{1/2\beta}$ número 10 (o sea antes de las 14h 26 min); por ejemplo a las 8 o 12 horas. Por cierto, la dosis recomendada en aves fluctúa entre 15 y 40 mg/kg. El veterinario que recurra a este antibacteriano o a la gentamicina (prácticas comunes en algunos países al recibir el pollo de la incubadora), deberá estar conciente que esta medicando la parvada con un antibacteriano cuya eficacia no tendrá más de 12 horas de duración reales (no se debe cuantificar el sobrevaluado efecto postantibiótico). Otro ejemplo esta dado por algunos lactámicos; por ejemplo la amoxicilina trihidratada. Si se le administra directamente al proventrículo de aves mediante cánula y en ayuno su F es del 40 %; si se administra en el alimento en una forma farmacéutica blindada con polímeros para retardar su degradación la F es de 30 %, pero si el mismo producto sin blindar se administra en el alimento, la F será cuando mucho del 15-20 %. Ahora bien, la $T_{1/2}$ de la amoxicilina es máximo de 0.9 de hora, con lo que en 3 horas se habrá eliminado el 87.5% de una dosis bolo y en 9 horas se habrá eliminado virtualmente toda la amoxicilina. Para lograr concentraciones adecuadas durante el día y la noche se debe recurrir al diseño farmacéutico y no solo a envasar el principio activo en vehículos simples. Si la experiencia del veterinario es que aún bajo condiciones adversas el medicamento le ha dado resultados clínicos ponderables, entonces deberá pensar que a pesar de su error, la nobleza y potencia de la amoxicilina hicieron su trabajo. Debe considerarse además que sólo se logran concentraciones terapéuticas a dosis de 20 mg/kg de peso, administrados estratégicamente como se indicó, independientemente de si el veterinario se encuentre con el hecho de que estas dosis están por arriba de lo usualmente aceptado en la práctica como económicamente viable.

††† $T_{1/2}$ = Tiempo necesario para disminuir a la mitad cualquier concentración de un fármaco en el plasma. Se puede calcular extrapolando las concentraciones de un número o punto determinado y su mitad, al eje de las X, donde se grafica el tiempo. Evidentemente, en el caso de la cinética en 2 compartimentos, habrá una vida media para la fase de distribución ($T_{1/2\alpha}$) y otra para la fase de eliminación ($T_{1/2\beta}$).

Otro ejemplo destacable es el de la fosfomicina. Este fármaco es un antibacteriano cuyas CMLs fluctúan en el rango mínimo de 4 a

8 µg/mL. Los autores han demostrado que dado la sal de fosfomicina disódica tiene una $T_{1/2\beta}$ de menos de 1 hora (0.55 h) con una depuración rápida (1.42 mL/kg/h) y un VdAUC relativamente bajo (VdAUC de 0.25 L/kg). Con estos datos se concluye que, dado que es un antibacteriano más relacionado con acción tiempo-dependiente, se requieren dos administraciones al día y de preferencia a una dosis de 40 mg/kg (REF-A). Esto se puede apreciar en las concentraciones séricas logradas con dos aplicaciones en el agua de bebida a varias dosis, como se muestra en la Figura 12.

Este ejemplo puede servir para recordar que dado el margen terapéutico de los medicamentos usados en la avicultura, puede aplicarse una dosis de “ataque” o “carga” inicial, pero que lo que no se debe hacer es alargar el intervalo de dosificación. En otras palabras y usando los datos de amoxicilina y fosfomicina, se puede elevar la dosis en el agua de bebida para lograr 40 o 60 mg/kg, pero el intervalo ideal no deja de ser de 6-8 h. Esto se debe a que los medicamentos se comportan en el ave con una cinética de primer orden; esto es, entre más se administre más se excretará si se dosifica tipo bolo como las fluoroquinolonas. En la Figura 13 se presenta el tiempo en el que se tendría que redosificar con ofloxacina en gallinas con una $T_{1/2\beta}$ de 5.4 h⁺⁺⁺ a una dosis de 10 mg/kg y cuanto variaría ese intervalo de dosificación ideal si se administrara a 20 mg/kg y se tuviera como meta no bajar la concentración de 0.5 µg/mL.

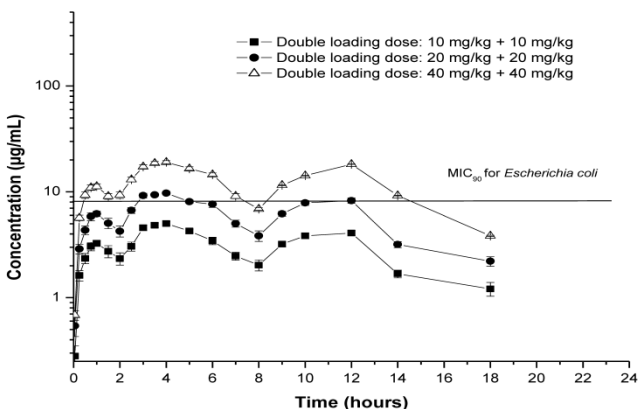


Figura 12. Media \pm DE de las concentraciones séricas de fosfomicina en pollo de engorda posterior a la administración de fosfomicina disódica en el agua de bebida dos veces al día en la mañana y seis horas después. Se establece un nivel de CMI₉₀ para *Escherichia coli* de 8 μ g/mL (Gutiérrez *et al.*, 2010).

‡‡‡ La $T_{1/2\beta}$ de la ofloxacina es menor a la $T_{1/2\beta}$ de enrofloxacin, danofloxacin, marbofloxacin y norfloxacin en gallinas.

Para antibacterianos que se clasifican por su acción antimicrobiana como tiempo-dependientes y se les quiere subir la dosis, es más útil redosificar en el día (cuando aún beben las aves) que dar una dosis doble en la mañana únicamente o redosificar muy tarde cuando el consumo de agua baja, o visto de otra manera, se puede programar un dosificador automático para que se tenga una concentración constante del fármaco en el agua durante las horas del día en que las aves beben.

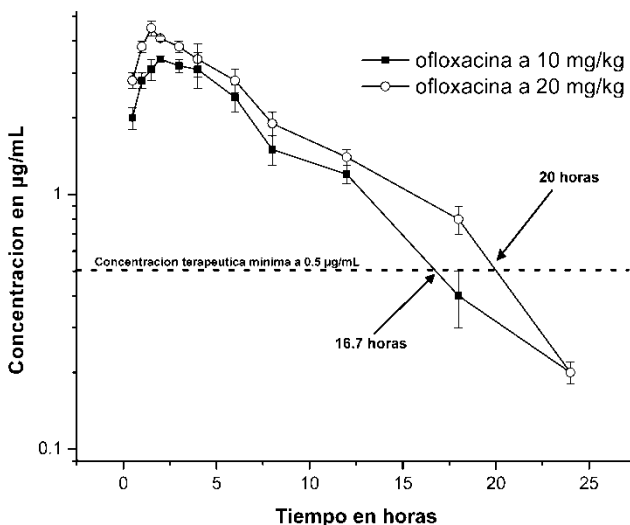


Figura 13. Variación mínima del intervalo de dosificación (3.3 h) en aves a las que se les administró ofloxacina en el agua de bebida a dosis de 10 o 20 mg/kg en forma de dosis bolo.

Por otro lado, el conocimiento de la $T_{1/2}$ de un fármaco nos permite tener una idea aproximada del tiempo de eliminación de residuos. Se tiene como acuerdo general el valor de $T_{1/2} \times 20$ para calcular el tiempo mínimo de retiro de un medicamento. Esto no aplica para algunos medicamentos, como el caso de los aminoglicósidos aplicados por vía IM o SC pues se fijan a riñón y son lentamente eliminados después del tiempo de eliminación de las concentraciones terapéuticas ($T_{1/2} \times 10$). Así, a partir de células de los túbulos convolutados distales y con una vida media de eliminación adicional denominada $T_{1/2}$ y que es mucho más prolongada (de hasta 30 h) se tendrá una larga residualidad. Esto sucede también con espiramicina cuya cinética se denomina de orden cero y es acumulativa. Así, una dosis única tiene un tiempo de eliminación y dos dosis otra y tres otra y así sucesivamente. Esta regla ($T_{1/2} \times 20 =$ eliminación del fármaco), tampoco aplica para la eliminación de la mayoría de los medicamentos a partir de huevo, ya que los fármacos se acumulan en la clara y yema en formación y

días o incluso semanas después, sigue apareciendo en el huevo ya formado (19) y precisamente es el huevo del día o días siguientes el que no presenta residuos pues a ellos no penetró el antibacteriano por estar ya formados. Vale la pena aclarar aquí que a pesar de lo que se diga en algunas publicaciones, casi todos los medicamentos aplicados a las aves en postura generan residuos en el huevo, incluyendo a los -lactámicos, no obstante, se ha cometido el error de buscar residuos inmediatamente después de la administración del preparado.

A manera de guía se presenta en el Cuadro 7 se presentan las concentraciones límites máximas de residuos de medicamentos usados en avicultura, de acuerdo a la EMEA (*European Medicines Agency*); el Codex Alimentarius, organismo de la FAO, la FEEDAP (*Panel on additives and products or substances used in animal feed (European Food Safety Authority -EFSA)*) o establecido por el denominado CFR (*Code of Federal Regulations*) de Estados Unidos.

Cuadro 7. Concentraciones límites máximas de residuos (MRL) de medicamentos usados en avicultura, de acuerdo a la EMEA (*European Medicines Agency*); el Codex Alimentarius, organismo de la FAO, la FEEDAP (*Panel on additives and products or substances used in animal feed (European Food Safety Authority -EFSA)*) o establecido por el denominado CFR (*Code of Federal Regulations*) de Estados Unidos.

Fármaco	MRL (µg/kg)					Agencia
	Músculo	Hígado	Riñón	Piel y grasa	Huevo	
Amprolio	200	200	400	200	1000	EMEA;
	500	1000	1000		8000 yolk; 4000 whole egg	CFR;
Arsenicales	500	2000	2000	2000	500	CFR;
Bacitracina	500	500	500	500	500	CFR;
Ceftiofur	No se requiere un nivel de tolerancia de residuos de ceftiofur					CFR;
Clopidol	5000	15000	15000			CFR;
Colistina	150	150	200	150	300	EMEA;
Danofloxacina	200	400	400	100		EMEA; Codex;
Deltametrina	30	50	50	500	30	Codex;
Decoquinato	1000	2000 in other tissues				CFR;
Diclazuril	500	3000	2000	1000		Codex;
	500	3000		1000		CFR;

XII Simpósio Brasil Sul de Avicultura e III Brasil Sul Poultry Fair
05 a 07 de abril de 2011 - Chapecó, SC - Brasil

Difloxacin	300	800	600	100		EMA;
Doxiciclina	100	300	600	300		EMA;
Enrofloxacin	100	200	300	100		EMA;
Etopabato	500	1500	1500			CFR;
Eritromicina	200	200	200	200	150	EMA;
	125	125	125	125	25	CFR;
Estreptomina/ Dihidroestrepto micina	500	500	1000	500		EMA;
	600	600	1000	600		Codex;
Florfenicol	100	2500	750	200		EMA;
Flubendazol	50	400	300	50	400	EMA;
	200	500			400	Codex;
Flumequina	400	800	1000	250		EMA;
	500	500	3000	1000		Codex;
Gentamicina sulfato	100	100		100		CFR;
Halofuginona bromhidrato	100	300		200		CFR;
Kanamicina	100	600	2500	100		EMA;
Lasalocida	20	100	50	100	150	EMA;
		400		1200 (Ck); 400 (Tk)		CFR;
Levamisol	10	100	10	10		Codex;
Lincomicina	100	500	1500	50	50	EMA;
	200	500	500	300 (grasa solo - 100)		Codex;
	No se require un nivel de tolerancia de residuos de lincomicina.					CFR;
Maduramicina	240	720		480		CFR;
Monensina	8	8	8	25		FEEDAP;
	No se require un nivel de tolerancia de residuos de monensina.					CFR;
Narasina				480 (abdominal fat)		CFR;
	50 para tejidos de pollo					FEEDAP;
Neomicina	500	500	5000	500	500	EMA;
	500	500	10000	500	500	Codex;
	1200	3600		7200		CFR;
Nicarbazina	200	200	200	200		Codex;
	4000	4000	4000	4000		CFR;
Tetraciclina/ Clortetraciclina	100	300	600		200	EMA;
	200	600	1200		400	Codex;
Oxitetraciclina	2000	6000	12000	12000	400	CFR;

XII Simpósio Brasil Sul de Avicultura e III Brasil Sul Poultry Fair
05 a 07 de abril de 2011 - Chapecó, SC - Brasil

Penicilina	10 en tejidos comestibles no cocinados de pavos					CFR;
Piperazina					2000	EMA;
	100 para tejidos de pollo					CFR;
Robenidina HCl	100 en tejidos comestibles que nose an piel ni grasa		200			CFR;
Salinomicina	5 para todos los tejidos relevantes					FEEDAP;
Sarafloxacina		100		10		EMA;
	10	80	80	20		Codex;
Semduramicina	130	400				CFR;
Spectinomina	300	1000	5000	500	200	EMA;
	500	2000	5000	2000	2000	Codex;
Spiramicina	200	400		300		EMA;
	200	600	800	300		Codex;
Sulfonamidas	100	100	100	100		EMA; CFR;
Sulfaclopiridazina N-monohidrato	Se estipula una tolerancia de cero					CFR;
Tiamulina (Pollos y gallinas)	100	1000		100	1000	EMA;
Tiamulina (Pavos)	100	300		100		EMA;
Tilmicosina	75	1000	250	75		EMA;
Toltrazuril	100	600	400	200		EMA;
Tilosina	100	100	100	100	200	EMA;
	200	200	200	200	200	CFR;
Virginamicina	No se requiere un mínimo tolerable					CFR;
Zoalene	3000	6000	6000	2000		CFR;

Como se dijo, la mayoría de los medicamentos que se usan en avicultura se comportan en el organismo con una cinética de primer orden. La mayoría de los procesos en la naturaleza siguen esta cinética que, con respecto a los que nos compete y grosso modo puede definirse como un proceso gobernado por gradientes de concentración. Esto es, si dosifico más, más elimino y en menor tiempo. Así que la famosa dosis de ataque que se usa a menudo para lograr concentraciones plasmáticas más elevadas, tiene un valor relativo si no se continúa con un sistema de reducción de los intervalos de dosificación. En la Figura 13 se presentan dos esquemas terapéuticos teóricos para tianfenicol usando la misma dosis (20 mg/kg). En el primer caso se dosificó cada 12 horas y en el

otro cada 24 horas. El resultado son concentraciones plasmáticas medias muy superiores para el primero con respecto al segundo.

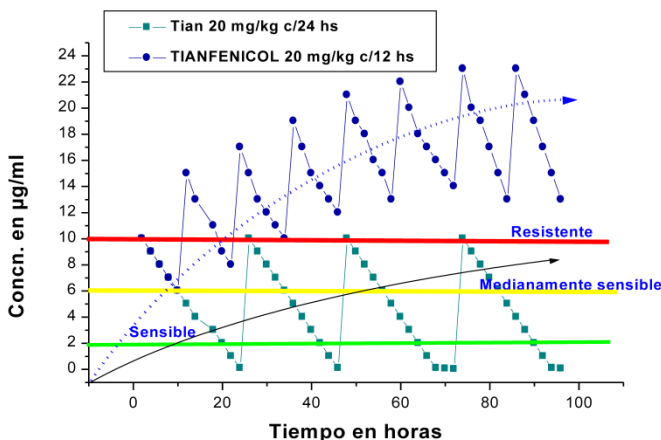


Figura 13. Concentraciones plasmáticas con dos esquemas terapéuticos para tianfenicol a dosis de 20 mg/kg en ambos casos, uno dosificado cada 12 horas y el otro cada 24 horas.

En otras palabras, si el veterinario percibe por su experiencia clínica que se requiere una intervención terapéutica más agresiva, no basta con elevar la dosis, de hecho esta sola acción pudiera dar lugar a valores $C_{p_{max}}$ tóxicos para el ave en algunos casos. Resulta más racional reducir el o los intervalos de dosificación y con ello y se logran verdaderas concentraciones medias elevadas. Dados los hábitos de ingesta de agua de las aves y los diferentes manejos de luz/obscuridad que se proponen en el planeta para las aves, se deben diseñar las redosificaciones de manera estratégica. En la Figura 14 se presentan datos obtenidos para ampicilina trihidratada (blindada) en el agua de bebida administrada estratégicamente con varios esquemas de dosificación que ilustran lo dicho.

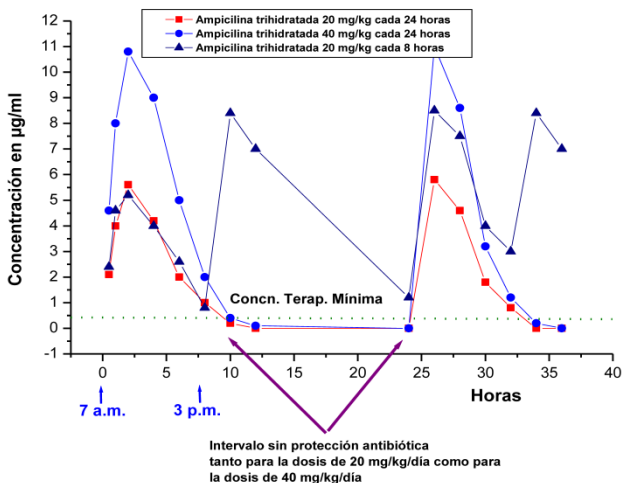


Figura 14. Concentraciones plasmáticas de ampicilina trihidratada-blindada bajo tres esquemas de dosificación. Nótese que la eliminación de la dosis de 40 mg/kg/día es virtualmente igual a la dosis de 20 mg/kg/día, dejando sin antibacteriano un intervalo entre dosis. La aplicación de este beta-lactámico 2 veces al día permite concentraciones terapéuticas por más tiempo.

De hecho, una combinación de ampicilina de 40 mg/kg iniciales seguidos de una dosis de 20 mg/kg a las 8 horas puede brindar aún mejores concentraciones plasmáticas. Es importante resaltar que la ampicilina y la amoxicilina debes ser trihidratadas y de preferencia blindadas dado que los beta-lactámicos son muy sensibles a degradación por agua, presencia de otras sustancias (v.g., vitaminas), aguas duras y luz.

En ocasiones, es conveniente procurar una dosis lo más parecida a un bolo (toda la dosis en el menor tiempo posible); sobretodo para los denominados antibacterianos concentración-dependientes como las fluoroquinolonas. Esto se logra aumentando la concentración, lo que a su vez puede lograrse o manipulando el dosificador automático o vaciando el depósito de agua de la caseta. En un estudio (20) se lograron valores superiores de C_{pmáx} y AUC de enrofloxacin con tan solo elevar la concentración en el depósito

de agua de 0.1% a 0.2%, utilizando la misma dosis de 10 mg/kg. Esto es, 1 litro de un preparado al 10% en 1000 litros de agua (0.1%) o el mismo litro pero en 500 litros de agua (0.2%). En la Figura 15 se presentan dichos datos.

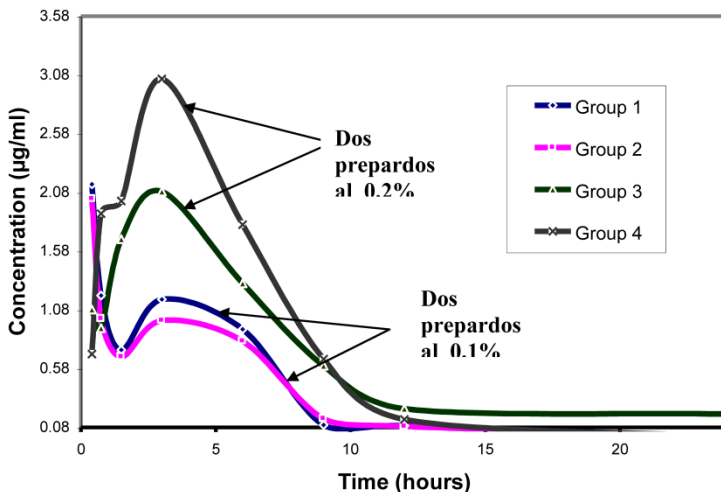


Figura 15. Concentraciones plasmáticas de enrofloxacin en pollo de engorda utilizando la misma dosis (10 mg/kg) pero a dos concentraciones 0.1 y 0.2% en el agua de bebida y procurando una dosis bolo mediante restricción del agua.

Conclusiones

El veterinario moderno debe estar conciente de que en un futuro no muy lejano e independientemente de los descubrimientos que se avecinan, se tendrán diseños farmacéuticos “inteligentes” de fármacos ya existentes mediante preparados de liberación programada, liberación sostenida, uso de liposomas, nanopartículas, promotores de la absorción, etc. Estos diseños deberán ser considerados como nuevos medicamentos en el sentido amplio del concepto, en virtud de que sus nuevos perfiles farmacocinéticas les otorgarán nuevas propiedades para la clínica. En estas condiciones es entonces esencial que el veterinario reconozca que un preparado

farmacéutico no necesariamente es bioequivalente al pionero o a otro genérico. Asimismo, a pesar de el costo es una variable inegable en el quehacer del especialista en avicultura, no debe ser la única variable a considerar para elegir una opción antibacteriana por sobre otra. En todo caso se debe analizar cuidadosamente la relación costo:beneficio y ésta no debe constreñirse a la consideración de precio por gramo de principio activo; debe incluirse en el análisis la mortalidad, la necesidad o no de re-medicación en el ciclo, el peso al rastro, las variables productivas, etc. Además, el veterinario debe reflexionar sobre la manera racional de usar los antibacterianos a fin de evitar que estos fármacos, considerados "milagrosos", pierdan su eficacia en el tratamiento de las enfermedades bacterianas de las aves. Para ello, cabe hacer hincapié en algunos puntos que se añadan a lo ya dicho:

1. El agua es pivote de la dosificación correcta de antibacterianos. Procure agua de elevada calidad, el retorno económico por esta inversión lo justifica.
2. Aunque no exista precipitado en el preparado resultante, la asociación empírica de fármacos en el depósito de agua, puede inactivarlos. Evite medicaciones conjuntas no ponderadas mediante un análisis científico formal.
3. La percepción de eficacia aumentada de una mezcla antibacteriana debe comprobarse con modelos experimentales ajustados a rigor científico. Si se quiere usar un nuevo antibacteriano o una mezcla de ellos, utilice casetas de prueba con lotes controles negativos y controles con un estándar de oro (el mejor medicamento para el caso en particular) y de preferencia mida concentraciones séricas del o los principios activos.
4. No subdosificar. Una dosis menor a la terapéutica no es preventiva de nada.
5. No extrapolar datos farmacocinéticos de otras especies a las aves.
6. No realizar cálculos de dosificación con base en depósitos de agua ni toneladas de alimento. Es menester ajustar las dosis a mg/kg de peso del ave/día con base en consumo de agua y alimento en cada caso, en cada caseta y con cada parvada.
7. El veterinario debe, en todo momento mantener un espíritu crítico. En lugar de pensar siempre que existe resistencia bacteriana como única salida a una falla terapéutica, debe analizar integralmente el caso. Por ejemplo: es posible que la enrofloxacin que esta usando sea de mala calidad, que la forma de prepararla sea no-

bioequivalente al producto original, que el depósito de agua sea de lámina galvanizada y contenga mucho cloro que inactiven buena parte de la acción de la enrofloxacin, que las aguas sean duras y también la inactiven, que no se haya calculado bien su consumo de agua, que los sistemas de tuberías tengan sarro y/o depósitos por corrosión, que la carga bacteriana del agua sea muy grande, que se haya administrado conjuntamente un medicamento de pH contrario y reaccione con la enrofloxacin (muchos lo hacen), que no se haya protegido de la luz el depósito de agua, que no se cierre el acceso del agua al tinaco y con ello se este generando una dilución constante de la dosis y que a las aves no se les haya restringido el agua antes de dosificar la enrofloxacin. Además, no debe olvidarse que el tiempo que requiere el proventrículo para vaciarse es impredecible, que cuenta con poca capacidad y que tiene un pH relativamente elevado, factores éstos que alteran los patrones de absorción de medicamentos (en este caso de enrofloxacin), como pueden ser: la excitación, miedo y el estrés que alteran la motilidad del proventrículo y del tubo gastrointestinal (TGI) en general. Las diferencias que hemos encontrado en los valores plasmáticos en campo son inimaginables y de un impacto económico monumental. En la Figura 16 se presenta a manera de barra de frecuencias las concentraciones plasmáticas de enrofloxacin bajo seis situaciones: (a) bien manejada, en la que se uso el producto de referencia original; (b) bien manejada en la que se uso un producto genérico con buen control de calidad; (c) con manejo deficiente (con descuido de algunas variables de las mencionadas) en la que se uso el producto de referencia original (d) con manejo deficiente en la que se uso un producto genérico con buen control de calidad; (e) con manejo muy deficiente (con descuido de casi todas las variables mencionadas) en la que se uso el producto de referencia original y (f) con manejo muy deficiente en la que se uso un producto genérico con buen control de calidad. Las diferencias en las concentraciones plasmáticas entre los grupos se explican a sí mismas.

8. Para contrarrestar el rápido tránsito gastrointestinal y la poca área de absorción de fármacos, los preparados farmacéuticos para aves comerciales deben llevar implícito un diseño farmacéutico particular a la especie y al fármaco. Aún no se hace esto.

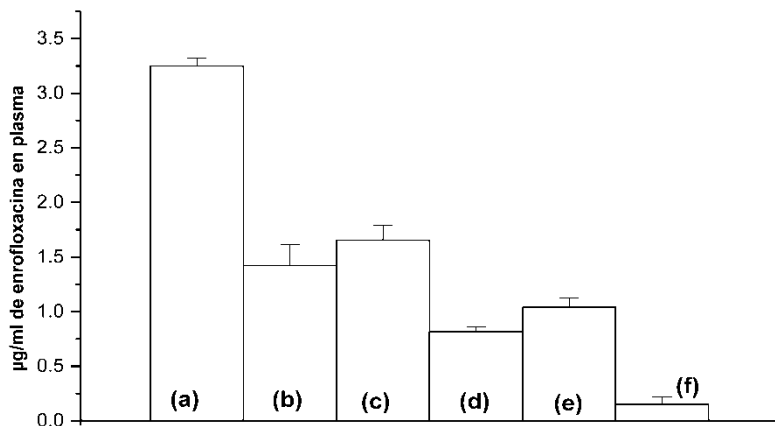


Figura 16. Concentraciones séricas pico (Cmax) de enrofloxacin bajo varios esquemas de manejo del medicamento: (a) Bien manejado el sistema de agua + producto de referencia original; (b) bien manejada el agua en la que se uso un producto genérico; (c) con manejo deficiente del sistema de agua + producto de referencia original; (d) con manejo deficiente del sistema de agua + genérico; (e) con manejo muy deficiente del sistema de agua + producto de referencia original y (f) con manejo muy deficiente + genérico.

El espíritu crítico permite el avance de la medicina y la farmacología. Siempre existe forma de cuestionar los dogmas farmacológicos. Por ejemplo, todos los preparados de sulfonamida trimetoprim en el mundo tienen una proporción de 5:1 (sulfonamida:trimetoprim; SNM:TMP), cuando en realidad este concepto esta extrapolado de medicina humana, especie en la que la $T_{1/2\beta}$ de ambos fármacos es de 10 horas y por ende se mantiene una proporción mínima de 16:1 de SNM:TMP, necesaria para lograr la sinergia, misma que brinda una potencia 20 veces mayor que la lograda con los efectos de ambos fármacos por separado (23). En el pollo y aves comerciales la $T_{1/2\beta}$ es tan solo de 1 hora, con lo que se pierde la sinergia en unas tres horas o menos. En estudios por publicarse hemos demostrado una potencia en términos de actividad antibacteriana:concentración mucho mayor (considerando a la mezcla como antibacteriano tiempo-dependiente, con proporciones 1:1 SNM:TMP y con liberación sostenida del TMP en el depósito de agua. La Figura 17 presenta estos resultados.

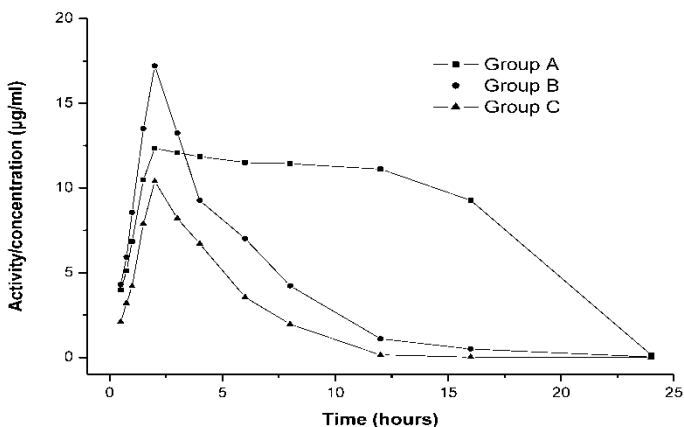


Figura 17. Concentraciones: actividades antibacterianas promedio de tres combinaciones de sulfonamida:trimetoprim (SNM-TMP) en pollo de engorda después de medicar el agua de bebida así: grupo A medicado con una formulación estándar de (SNM-TMP 5:1) y luego medicado en el agua de bebida con TMP de liberación sostenida para lograr una proporción 1:1 y una dosis de 30 mg/kg/día de cada principio activo; grupo B dosificado con una proporción 1:1 de SNM:TMP a la misma dosis que la del grupo A pero sin liberación sostenida del TMP; grupo C que recibió el preparado convencional de 5:1 de SNM:TMP para lograr una dosis de 30 mg/kg y 6 mg/kg, respectivamente.

Finalmente, se presentan en el Cuadro 8 los rasgos químicos y farmacológicos más relevantes de los antimicrobianos utilizados en aves. El lector debe considerar que muchos de estos datos pueden modificarse con el avance de la farmacología y el diseño farmacéutico.

Cuadro 8. Principales características farmacológicas de los antibacterianos utilizados en aves.

MEDICAMENTO	FORMA QUÍMICA/ ESTABILIDAD	FARMACOCINÉTICA Y RESIDUOS	ESPECTRO	DOSIS mg/Kg/día	OBSERVACIONES
Acido oxolínico (quinolona de primera generación).	Sal sódica. Acídico, (1:1.15)/estabilidad buena.	Tmax = 3.7 h. F oral = 82.3%. Exc. = urinaria; Retiro ± 10 días.	Bactericida CMI 2- 4 µg/mL. Gram -, <i>P. haemolytica</i> (80%) <i>P. multocida</i> (100%) ± vs. <i>Salmonella sp.</i> .	10-20, IM/5 días.	No para ponedoras (R) ; si para progenitoras. Precipita con aguas duras y tapa tuberías. Se inactiva con hipocloritos. Baja consumo de agua. Fotosensibilización (rara). [14, 47, 38]
Amoxicilina (β- lactámico; penicilina de amplio espectro).	Trihidratada (blindada y no blindada), acídica, pKa 2,7.	Abs rápida/parcial; Tmax = 1 h; F 65%. Acceso a respiratorio bueno. T½β = 1 h. Exc. urinaria, biliar. Retiro ± 7 días PO; Retiro 21 días IM.	Amplio espectro CMI 4-16 µg/mL. Sinergia con aminoglicósidos, colistina.	10-20, IM, PO/3-5 días.	Antagonismo con tetraciclinas, macrólidos y similares. Degrada rápido en agua, inactivada por iones y sales. No palatable [10, 20, 21, 38, 58, 38]
Ampicilina (β- lactámico; penicilina de amplio espectro).	Trihidratada (blindada o no blindada). Estable por 24 h.	Un poco menos de absorción que amoxicilina. F = 40%. Resto muy parecido. Tmax = 0.5 h; T½β 0.5 h. Retiro ± 7 días PO; Retiro 21 días IM.	Amplio espectro: <i>E.coli</i> , <i>Salmonella</i> <i>sp.</i> ; <i>Pasteurella</i> <i>sp.</i> ; <i>Haemophilus</i> <i>sp.</i> , <i>Staphylococcus</i> <i>sp.</i> CMI 4-16 µg/mL. Sinergia con aminoglicósidos, colistina.	20-40, PO/3- 5 días; 1020 mg/Kg IM.	Palatable, inestable, no resiste calor. Formas blindadas son más estables. Muchas incompatibilidades: kanamicina, eritromicina, lincomicina, tetraciclinas, vitaminas, etc. [20, 21, 38, 58, 38]

Apramicina (Aminociclitol [relacionado con aminoglicósidos])	Hidrosoluble, básico. (1:1.45) con sal sulfato.	No se absorbe, F PO= 1-2%; F IM = 58% T½. fecal = 1.6 h; Retiro: 1 semana-6 semanas (IM).	Bactericida; amplio espectro. Uso en infecciones entéricas unicamente PO.	20 PO/3-5 días	Soluble, estable, palatable. Incompatible con ampicilina, macrólidos, polimixinas. Se inactiva ante herrumbre y iones férricos [4]
Clortetraciclina (Tetraciclina corta acción)	HCl = hidrosoluble, (1:1.08), pKa 9,3, liposoluble anfótera, tendencia básica.	Pobre F de tan solo 1 3%, distribución extra e intracelular, excreción biliar y algo urinaria; T½β = 1 h. Retiro carne de 7-14 días; huevo = 0 días.	Amplio espectro bacteriostático. CMLs críticas 4-8 µg/mL <i>Pasteurella</i> <i>sp. sensibile</i> ; <i>E.coli</i> , <i>Mycoplasma sp</i> ; poca actividad vs. <i>Salmonella sp.</i> .	20-50, 3-5 días en agua o 5-8 días en alimento.	Poco estable, hacer sol. frescas. Iones bi y trivalentes la quelan. Antagonismo con β-lactámicos, <i>in vitro</i> con tianfenicol y florfenicol. Complementario con sulfas. Sinergia con tilosina y tiamulina. Nunca inyectar [7, 25, 59]
Colistina (polimixina E) (Polipéptido). (Aplica también a polimixina B)	Sal sulfato hidrosoluble, 1 mg = 19,000 U (95% pura) básico, pKa 10,4.	No biodisponible via oral. Efecto a nivel digestivo. Nefrotóxica parenteral si se inyecta + de 3 días. Excreción fecal. Retiro de 3 semanas.	Bactericida. Efecto sobre Gram -. Sinergia con trimetoprim vs. <i>Salmonella sp.</i> y vs. Gram – con neomicina	50-100 mil U/Kg x 3-5 días PO. 50 mil U/Kg x 3 días máx. si vía IM o SC.	Aditivo o sinérgico con β- lactámicos.; aditivo con tetraciclinas y macrólidos. Incompatibilidad química con ampicilina y estreptomicina. Mortal por vía parenteral para palmípedos [26]

<p>Danofloxacin (Fluoroquinolona de tercera generación).</p>	<p>Fluoroquinolona, liposoluble reacción ácida. Uso sal sódica (1:1.09) o soluble en pH alcalino.</p>	<p>Tmax = 2 h; F = 70%; Buena difusión tisular; difunde 4 veces más a pulmón con respecto plasma. Vdss = 2.5 L/7Kg; excreción hepática; T½β = 10,2 h. Retiro 10 días. Pavos 28 días.</p>	<p>Amplio, incluye: <i>Mycoplasma sp.</i>, <i>Salmonella sp.</i>, <i>Pasteurella sp.</i>, <i>E. coli</i>. Poca resistencia; no plásmidos. CMI < 1 µg/mL.</p>	<p>5-10 x 3-5 días PO. Se puede IM o SC, pero no use preparado oral.</p>	<p>Estable, menos estable en aluminio. Inactivación parcial por hipocloritos (5 mg/L). No combinar con otros antibacterianos [33]</p>
<p>Dihidroestreptomicin a (Aminoglicósido).</p>	<p>Hidrosol, base o sulfato (1:1.25), policación ionizado en sol. (pKa 7.8).</p>	<p>F = 1-2% PO; Excreción fecal si se administra por vía oral. Vía parenteral se fija a riñón. Nefrotóxico. T½ = 2.3 h y excreción será renal.</p>	<p>Gram -, en orden de mayor a menor sensibilidad: <i>Pasteurella</i>; <i>E. coli</i>; <i>Salmonella sp.</i> Rápida generación de resistencias.</p>	<p>PO = 50- 100 mg/Kg/día x 3-5 días: vía IM 25 mg/Kg cada 12 horas x 2 días</p>	<p>Estable vía oral. Incompatible químicamente con ampicilina, macrólidos y polimixinas. No aplicar más de 2 días por producir efecto curariforme en palomas y patos [20, 21, 38]</p>
<p>Doxiciclina (Tetraciclina de larga acción).</p>	<p>Liposoluble, anfótero, básico (pKa = 9.5). hidrosoluble como hclato (1:1.11).</p>	<p>Poco quelado por iones, Tmax = 0.35 h; F 50-60%. Elevada distribución. Vdss = 0.5 L/Kg 50% excreción renal y 50% biliar; T½β = 4.75 h. Retiro de 4-6 días.</p>	<p>Amplio espectro, más potente que otras tetras. Activo vs. <i>Salmonella sp.</i>, <i>E. coli</i>, <i>Mycoplasma sp.</i>, <i>Pasteurella sp.</i>; CMIs críticas 3-6 µg/mL. Menor resistencia.</p>	<p>10 mg/Kg/día x 3-5 días en agua o 5-8 días en el alimento.</p>	<p>Nunca se inyecte. Inactivado por tubería galvanizada. Menos inactivado por iones bi y trivalentes que otras tetras. No se combina con otros antibacterianos. Antagoniza con β- lactámicos [8, 24, 59]</p>

<p>Enrofloxacin (Fluoroquinolona de tercera generación).</p>	<p>Fluoroquinolona liposoluble reacción ácida, pero solubilizada en pH alcalino. Uso sal sódica (1:1.09) o Soluble en pH 10,4. Existen sales de enrofloxacin disponibles en polvo.</p>	<p>Tmax = 2 h; F = 64 70%; Buena difusión tisular; Vdss = 2.8 L/Kg; excreción renal; T½β = 10.2 h. Retiro 10 días. Pavos 28 días. Si se aplica al 0.2% en el tinaco, se logran Cpmáx 50% mayores por lo menos (de 2.5 a 3 µg/ml)</p>	<p>Amplio, incluye: Mycoplasma sp, Salmonella sp., Pasteurella sp., E. coli. Poca resistencia; no plásmidos. CMI < 1 µg/mL</p>	<p>10 x 3-5 días PO. Se puede IM o SC, pero no use preparado oral. Para progenitoras 50 ppm x 5 días micoplasmosis en pollo</p>	<p>Estable, menos estable en aluminio. Inactivación parcial por hipocloritos (5 mg/L). No combinar con otros antibacterianos. [2, 9, 27, 33]. Procure dosificar a concentraciones elevadas para lograr picos plasmáticos elevados. Esto es más fácil con las sales en polvo de enrofloxacin.</p>
<p>Eritromicina (Macrólido)</p>	<p>Liposoluble, básico (pKa 8.9). hidrosoluble tiocianato (1:1.08), gluceptato 1:1.31), lactobionato (1:49). Poco palatable y su amargura aumenta con sulfonamidas y disminuye el consumo. Prefiera estolato (1: 1.45), esterato (1:39).</p>	<p>Leve inestabilidad en estómago, F oral = 3040% (dato incierto). Concentración tisular 35 veces > plasmática. Dist. intracelular. Retiro 21 días. Huevo = 0 días. Excreción Biliar 80%</p>	<p>Gram positivos; nula acción vs. E. coli, Salmonella sp Util en el control de Mycoplasma sp. Staphylococcus sp, con sensibilidad variable. Resistencia por plásmidos. CMI 35 µg/mL</p>	<p>20 mg/Kg/día x 5 días en agua y 10 en alimento; 20 mg/Kg IM.</p>	<p>Antagonismo con β-lactámicos. Resist. cruzada con otros macrólidos, lincosamidas. Ineficacia con tianfenicol, florfenicol. Incompatibilidad química con vitaminas, tetraciclinas, ampicilina. Con ionóforos disminuye consumo de alimento y ganancia de peso [12]</p>

Espectinomicina (Aminociclitol)	Hidrosoluble, básico (pKa 8.7). Sal sulfato dihidrato 1: 1.39); sal HCl pentahidratado (1:1.49).	F oral = 1%. Fijación renal, excreción fecal. Retiro de 7 días PO, por vía IM 30 días.	Bacteriostático que genera rápida resist. por plásmidos. Eficaz vs. Mycoplasma sp. Con Linco = sinergia vs. Gram- y Mycoplasma sp.	15-20 x 3-5 días; IM o SC 10 mg/Kg/día dividida en dos dosis x 3-5 días.	Estable, bien tolerado, sinérgico con linco vs. Mycoplasma sp. y E.coli. Incompatible con eritromicina. Mejor para prevenir que para tratar [23]
Florfenicol (Derivado sulfonadofluorado del cloranfenicol).	Derivado de cloranfenicol y tianfenicol. Estable, liposol. alcalino-neutro (pKa 8).	F oral > 80%. Elevado Vdss, amplia penetración vías aéreas. Biotransforma en hígado da 3 metabolitos. Excreción urinaria (75%) y fecal Retiro = 7 días.	Amplio espectro. Mayor potencia que análogos. CMLs 1-2 µg/mL Muy baja resist. No mycoplasmicida.	20 mg/Kg x 2-4 días en agua.	No induce anemia aplásica en el hombre. No tiene resistencia cruzada con tianfenicol. No combinar con otros antibacterianos. Excelente eficacia clínica (caro). No aplicar con vacunas [3, 42]

Flumequina (1ª fluoroquinolona de segunda generación)	Liposoluble ácido (pKa 6.2). Hidrosol. la sal sódica 1:1.09.	Tmax = 1.08 h; F oral = 72%; Buena difusión tisular; Vdss = 2.6 L/Kg; Exc. renal, T½β 4.9 h. Retiro 3 días.	Gram -; especial vs. E. coli; 35% de sensibilidad de Pasteurella sp. No actividad vs. Mycoplasma sp.	12 mg/Kg/día x 3-5 días en agua o alimento. Se prefiere entre 2 dosis.	Estable, bien tolerada, amarga, verifique consumo de agua, evite pH ácido e hipocloritos pues precipita. El ácido acetyl salicílico aumenta excreción de flumequina [11, 30]
Gentamicina (Aminoglicósido de amplio espectro)	Hidrosoluble, básica (pKa = 8.2). Sal soluble sulfato (1: 1.30).	F = 1-2 %, Fijación y toxicidad renal si IM o SC. T½β pollo 3,4 h. Retiro 4 semanas vía parenteral.	Amplio espectro. Muy activa vs. E. coli, Pseudomona sp., Proteus sp., Pasteurella sp., Salmonella sp. No vs. Mycoplasma sp	5-10 mg/Kg IM 2 veces x día por tres días. No se recomienda PO.	Incompatibilidad química con ampicilina, cefalosporina, eritromicina, fluoroquinolonas. Sólo reservar para parvadas con casos difíciles [21]
Josamicina (Macrólido)	Liposoluble. Básico, no hay forma hidrosoluble; 1 mg de josamicina = 1000 UI. Se solubiliza con propilenglicol y DMSO.	F. oral >75%. Dist. intracelular, concentración 3-5 veces superior a las plasmáticas. Retiro de 3-5 días; huevo = 0 días.	Gram + y Mycoplasma sp.; sinergia con trimetoprim vs. E.coli, Salmonella sp. y Mycoplasma sp.	10-20 mg/Kg día x 3-5 días en agua, 5-8 en alimento.	Palatable, estable, inútil combinar con macrólidos y lincomicina, ineficaz con tianfenicol y florfenicol. [38, 41, 58]

Lincomicina (Lincosamida [relacionada con macrólidos]).	Liposol. básica (pKa 7.6). Sal hidrosol. HCl (1:1.11)	Tmax = 1.5 h; F. oral = 40-60%; dist. intracelular. Concentración tisular 8 veces superior a la plasmática.	Anaerobios Gram + y -, Clamydias. Con espectino. buen efecto vs. Pasteurella sp., E.coli, Mycoplasma sp.	10 mg/Kg/día por 3-5 días en agua; 8-10 en alimento. En aerosol 250 mg/m3	Resistencia cruzada con macrólidos. Sinergia con espectinomicina. Inútil combinar con macrólidos, florfenicol, tianfenicol, activa macrófagos alveolares [16, 38, 41, 58]
Norfloxacina (Fluoroquinolona de segunda generación).	Fluoroquinolona 2ª gen. Liposoluble, reacción acídica. Soluble en pH alcalino. Sal nicotinato hidrosoluble estable.	F. oral = 50%. Vdss medio. Buena distribución a pulmones pero < que enrofloxacina o danofloxacina. Se concentra en GI, Exc. fecal y renal. Retiro = 10 días. T½β8 h.	Menos eficacia micoplasmicida que enro y danof. Eficaz vs. E.coli, Pasteurella sp. (75%), Haemophilus sp. (80%)	10-15 mg/Kg/día x 3-5 días.	En brotes moderados de Enf. crónica resp., tan eficaz como enro o danof. Menos eficacia micoplasmicida. Estable, menos estable en aluminio. Inactivación parcial por hipocloritos (5 mg/L). No combinar con otros antibacterianos [35, 43, 56]
Oxitetraciclina (Tetraciclina de corta acción)	Liposoluble. Anfótero, básica (pKa 9.1). Soluble en agua como HCl (1: 1.08). Más estable que clortetraciclina. Quela menos en medios ácidos. Quela menos con citrato de calcio.	F. oral variable según iones en dieta (1030%). Distribución intra y extracelular. T½β = 1,7h. Excreción renal y hepática . Residuo máximo permitido de 1 ppm. Retiro de	Bacteriostático. Aumenta frecuencia de resist. por uso continuo. E.coli, Salmonella sp. (variable) Pasteurella sp. (75%) P. hemolytica	Solo PO = 40 mg/Kg/día en agua. 20 mg/Kg en dieta p/ control Mycoplasma . Para Tx en pavos 100-	Sinergia con tilosina, tiamulina. Bajar el calcio y acidificar la dieta aumenta F. Antagoniza químicamente β-lactámicos. Renovar dosis c/12 horas si tubería galvanizada. No apliqui parenteral [7, 36, 45]

		rastros de 7 días.	(10%). Mycoplasma.	200 mg/L x 5 días.	
Roxarsona (Arsenical orgánico)	Organo-arsenical, liposoluble ácido. Sal sódica la hidrosoluble (1:1.09).	F oral = 15-40%. Distribución extracelular: lenta eliminación, acumulable vía renal y fecal. Retiro 10 días.	Bacteriostático vs. Clostridium sp., pocos datos en otras bacterias anticoccidiano, <i>Trichomonas</i> , <i>Histomonas</i> .	5 en agua o en alimento (bien calculado) x 21 días como preventivo. 10 x 5 días para tratamiento.	No inactivada con oxitetraciclina y ionóforos. Neurotóxico cuando se excede levemente la dosis. Su toxicidad con el estrés. No usar en palmípedos [38, 58, 38]
Sulfadiazina (Sulfonamida rápida absorción, rápida excreción)	Liposoluble, ácida (pKa 6.4). Sal sódica hidrosoluble (1:1.08). Estable en agua pero tiende a precipitar.	F = 80% o más. Distribución extracelular regular difusión tisular. Exc. renal. T _{1/2} β = 2-4 h Retiro 12 días.	Bacteriostática, genera resistencia por plásmidos. Efecto vs. <i>Eimeria sp.</i> , <i>Salmonella sp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>Pasteurella sp.</i> variable.	PO = 30-50 mg/Kg/día x 3-5 días o 5- 7 días en el alimento.	Aditivo con polimixinas. Sinergia con trimetoprim, orometoprim. Poco palatable (se reduce consumo de agua); con ionóforos disminuye consumo alimento. Riesgo de cristaluria, Disminuye postura y deforma cascares con sobredosis [21, 38, 58, 38]

Sulfadimidina, Sulfametazina (Sulfonamidas de rápida absorción, rápida excreción).	Liposoluble, ácida (pKa 7,4). Sal sódica y etanosulfonato sódico hidrosolubles (1:1.08; 1:1.76). Estable en agua.	F = 80% o más. Distribución extracelular regular, difusión tisular. Excreción renal. $T_{1/2\beta}$ = 2-4 h. Retiro 12 días.	Bacteriostática, genera resistencia por plásmidos. Efecto vs. <i>Eimerias</i> , <i>Salmonella</i> , <i>E. coli</i> <i>Pasteurella</i> sp.	PO = 30-100 mg/Kg/día x 3-5 días o 5 7 días en el alimento.	Aditivo con polimixinas. Sinergia con trimetorpim, ormetorpim. Poco palatable (se reduce consumo de agua); con ionóforos disminuye consumo alimento. Riesgo de cristaluria, disminuye postura y deforma cascarón con sobredosis. Incompatibilidad química con oxitetraciclina, dihidroestrepto [21, 38, 58, 38]
Sulfadimetoxina, sulfamonometoxina y sulfametoxipiridacina (SMP) (Sulfonamida rápida absorción, lenta excreción).	Liposoluble, ácida. Sal sódica hidrosoluble (pKa 6.1) (1:1.07). Estable. SMP = pKa 7,2.	F = 85-90% o más. Dist. extracelular, regular difusión tisular. Excreción renal. $T_{1/2\beta}$ = 2-4 h. Retiro 12 días.	<i>Coccidias</i> , <i>Salmonella</i> , <i>E.coli</i> , <i>Pasteurella</i> . Variable resistencia.	50 mg/Kg/día x 5-7 días en agua o 10 en el alimento para ambas sulfas.	Precipita en aguas duras. Poco palatable, precipita con oxitetra y dihidroestrepto. > riesgo de cristaluria en calor y restricción de agua. Con ionóforos disminuye consumo de alimento por amargas [21, 38, 58, 38]

<p>Sulfaquinoxalina (Sulfonamida rápida absorción, rápida excreción)</p>	<p>Liposoluble, ácida. Sal sódica hidrosol. (pKa 6.1) (1:1.07). Estable. SMP = pKa 7,2.</p>	<p>F = 85-90% o más. Distribución extracelular, regular difusión tisular. Excreción renal. T_{1/2} = 2-4 h. Retiro 21 días. Dada en el alimento llega a estado estable tisular en 1 día.</p>	<p><i>Coccidias</i>, <i>Salmonella</i>, <i>E.coli</i>, <i>Pasteurella</i>. Variable resistencia.</p>	<p>Con ormetoprim (alimento) o trimetoprim (agua) 7,5 mg/Kg. Sola 75 mg/Kg/d por 3 días máximo. (400 ppm)</p>	<p>Precipita en aguas duras. Poco palatable, precipita con oxitetra y dihidroestrepto. > riesgo de cristaluria en calor y restricción de agua. Con ionóforos disminuye consumo de alimento por amargas. No se trate nunca más de tres días. Nefrotoxicidad, diatésis hemorrágica. Los palmípedos son especialmente sensibles [22]</p>
<p>Sulfacloropiridacina (Sulfonamida rápida abs., lenta excreción)</p>	<p>Sal sódica hidrosoluble se usa con trimetoprim. Estable</p>	<p>Rápida absorción; F = 80-85%. T_{1/2} = 2-3 horas. Excelente distribución. Vdss = 1.6 L/Kg. Retiro = 7 días.</p>	<p>Mayor potencia antibacteriana de todas las sulfonamidas. Baja eficacia vs. <i>Eimeria sp.</i> Espectro amplio: <i>E.coli</i>, <i>Salmonella sp.</i>, <i>Pasteurella sp.</i>, <i>Haemophilus sp.</i></p>	<p>200 mg/Kg/día de la mezcla. 5:1 con trimetoprim x 3-5 días.</p>	<p>Más estable en aguas duras. No se mezcle en el agua con vitaminas, tetraciclinas, aminoglicósidos. Menos efectos colaterales que otras sulfonamidas. [21, 38, 58, 38]</p>

Tiamulina (Derivado semisintético de la pleuromutilina).	Liposoluble, básica (pKa = 7,6). Sal hidrosoluble = fumarato ácido (1:1.32). La forma blindada es más estable y no forma agregados con el calor.	F oral = variable, datos desde 40 hasta 70%. C _p max = 2-4 µg/mL. Dist. intracelular 3-5 veces superior a las plasmáticas. Exc.. urinaria y biliar; T _{1/2} β = 2-3 h. Retiro=3 días	Actividad especial vs. <i>Mycoplasma sp.</i> , <i>Actinobacillus sp.</i> , <i>Pasteurella sp.</i> (medianamente sensible) y <i>E.coli</i> (variable).	15-20 mg/Kg/día x 3-5 días en agua o 5-8 días en alimento.	Antagonismo químico con βlactámicos. Neurotoxicidad al asociarse con ionóforos (maduramicina, salinomicina, lasalocida, etc.) [6]
Tianfenicol (Derivado sulfonado del cloranfenicol).	Deriv. del cloranfenicol, liposoluble. Básico-neutro Liposol. (pKa 7,8).	F oral = 78-80%. C _p max = 4-8 µg/mL. Amplia penetración tisular. Exc. urinaria y poco fecal T _{1/2} β = 2.5 h. Retiro = 7 días.	<i>E.coli</i> , <i>Salmonella sp.</i> , <i>Pasteurella sp.</i> , <i>Haemophilus sp.</i> Resistencia por plásmido, cruzada con cloranfenicol.	20 mg/Kg/día x 3-5 días en el agua. En alimento 400 ppm es metafláctica	No induce anemia aplásica em el hombre. No tiene resistencia cruzada con florfenicol. No combinar con otros antibacterianos. Se ha sugerido que tiene especial penetración tisular. No aplicar con vacunas [37, 60]
Tilmicosina (Macrólido)	Liposoluble, macrólido sintético, básico se da em forma de fosfato	Rápida absorción; Vd elevado, amplia distribucióna tejidos resp. T _{1/2} β prolongada. Retiro de rastro aprox. 14 días	Solo para control micoplasmosis. CMI _s 0.048 µg/ml	50-250 mg/L. 10-20 x3-5 días. 300-500 ppm.	No existen preparados comerciales con este principio activo.

Tilosina (Macrólido).	Liposoluble, básica (pKa 7.1). Sal hidrosoluble tartrato; en alimento sal fosfato. (1:25 y 1:11). Buena estabilidad en solución.	F oral = variable, datos desde 40 hasta 70%. C _p max = 2-4 µg/mL. Dist. intracelular 3-5 veces superior a las plasmáticas. Exc. urinaria y biliar; T _{1/2} β = 1-2 h. Retiro=1 día.	Sensibilidad de <i>Chlamydia</i> sp., <i>Mycoplasma</i> sp., <i>Pasteurella</i> sp., Resistencia cruzada con macrólidos.	50-100 mg/Kg/día x 3-5 días en agua o 5-8 días.	Efecto potenciado con oxitetraciclina, clortetraciclina, sumación con sulfonamidas. Antagonismo con β-lactámicos y lincomicina [21, 38, 58, 38]
-----------------------	--	---	--	---	---

Lecturas recomendadas

Baquero F. & Blázquez J. Evolution of antibiotic resistance. *TREE* 12:482-487 (1997). 12-bis. Anon (1997) The Medical Impact of the use of Antimicrobials in Food Animals. Report of a WHO Meeting, Berlin 13-17 October 1997.

Brown SA. Fluoroquinolones in animal health. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 19: 1-14 (1996).

Bushby S.R.M. (1980) Sulfonamide and trimethoprim combinations. *Journal American Veterinary Medical Association*, 15:1049-1053.

Donaguehue J.D., Hairston H., Gaines S.A., Bartholomew M.J. & Donaguehue A.M. Modeling residue uptake by eggs. 1. Similar drug residue patterns in developing yolks following injection with ampicillin or oxytetracycline. *Poultry Science*. 73: 321-328 (1996) .

Goater E. Utilisation des antifectionneux dans l'espèce poule. *L'Aviculteur*. 486: 1-12 (1988).

Gutierrez L, Ocampo L, Rosario C. and Sumano H. Pharmacokinetics of disodium fosfomycin in broilers and dose strategies to comply with its pharmacodynamics versus *Escherichia coli*. *Poultry Science* 2010. 89:2106-2115.

Jacobs-Reitsman W.F. Koenraad PMFJ., Bolder N.M. & Mulder RWAW. In vitro susceptibility of *Campylobacter* and *Salmonella* isolates from broilers to quinolones, ampicillin, tetracycline and erythromycin. *Veterinary Quarterly*. 4: 199-208 (1994).

Kalaiselvi, L., Sriranjani, D., Ramesh, S., Sriram, P., Mathuram L. N. Pharmacokinetics of ofloxacin in broiler chicken. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 29, 185–189.

Lomaestro BM. Bailie GR. (1995) Absorption interactions with fluoroquinolones. *Drug Safety*. 5: 314-333.

Moreno, L.; Serrano, J.M.; Reja, A.; Guimera, E.; Escudero, E. Pharmacokinetics of oxytetracycline after intravenous administration at two dose levels to hens. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 19: 495-497, (1996).

Papadopoulou C. Dimitriou D. Levidiotou S. Gessouli H. Panagiou A. Golegou S. & Antoniadou G. Bacterial strains isolated from eggs and their resistance to currently used antibiotics: Is there a health hazard for consumers?. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases*. 20: 35-40 (2000) .

Perez T.E. Urbieta M , & Lopategui C.L. Antibiotics in veterinary medicine and public health . *Lancet British* 42: 543-554 (1995) .

Riviere, J.E. Unique problems associated with the determination of veterinary drug product bioequivalence. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 17, 86-88 (1994).

Russel I.D. (1992) Proper water medication with good water systems. *Poultry Digest*. 5: 40-48.

Sarmiento, J.I. Moon, H.W. Postweaning diarrhea in swine: effects of chlortetracycline on enterotoxigenic *Escherichia coli* infection. *Am. J. Vet. Res.* 1988. v. 49 (7) p. 1160-1163.

Serrano JM; Moreno L; Rosado I; Guimera E; Escudero E; Santiago D. Biliary elimination kinetics of oxytetracycline in laying hens. Proceedings of the 7th European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology International Congress, Madrid, Spain, 6 10 July 1997. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 20 Supplement: 191, (1997).

Sumano L.H. and Gutierrez O.L. Administration of capsaicin in poultry to achieve higher maximal serum concentrations. *The Veterinary Record*. 149: (2001).

Sumano L.H. and Gutierrez O.L. Strategic administration of enrofloxacin in poultry to achieve higher serum concentrations. Proceedings of the Fiftieth Western Poultry Disease Conference. Pp 45-48. March 24-26 University of Davis California, Davis, Cal. USA (2001).

Sumano L.H., Gutierrez O.L. and Zamora Q.M.A. Bioequivalence of six trademarks of enrofloxacin in poultry. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 24: 1-5 (2001).

Sumano LH, Cortés Cuevas A, Rosario C y Gutiérrez L. Assessment of key pharmacokinetic variables of bioequivalent and non-bioequivalent enrofloxacin preparations under various water management conditions. *The Journal of Poultry Science* 47:262-268 (2010).

Sumano LH, Gutierrez OL Problemática del uso de la enrofloxacin en la avicultura en México. *Veterinaria México*. 31 (2): 137-145 (2000).

Sumano LH, Negrón G, Fernández G. Consideraciones prácticas y farmacológicas para medicación de antibacterianos en avicultura. *Revista Científica. Fac. de Ciencias Vet. Universidad de Zulia*. Vol X (3): 251-266 (2000).

Sumano, L.H. and Ocampo C.L.: Compositional analysis surveillance of eleven trade brands of enrofloxacin including Baytril, for veterinary use. *J. Vet. Med.* (1995).

Sumano, L.H. Quinolonas y Fluoroquinolonas en medicina veterinaria. *Vet. Mex.* 24: 115, (1993).

Sumano, LH, Hernández L, Gutierrez L and Bernad-Bernad MJ. Sustained availability of trimethoprim in drinking water to achieve higher plasma sulphonamide-trimethoprim antibacterial activity in broilers. *British Poultry Science* (46 (1): 1-5, 2004 .

Tanner AC. Antimicrobial drug use in poultry. In: "Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine" Prescott JF and Baggot JD Eds. 2nd Ed. 507-523 (1993). 6-bis Sumano L.H., Gutierrez O.L., Aguilera R., Rosiles, M.R., Bernad B.M.J. and Gracia M.J. Influence of hard water on the bioavailability of enrofloxacin in broilers. *Poultry Science*. 83 (5): 726-781 (2004).

Teuber M. Veterinary use and antibiotic resistance. *Current Opinion in Microbiology*. 4: 493-499 (2001).

Thorp, B. McMullin, P.F. (1998) Antimicrobials Guidelines and "Mass Medication" *Veterinary Record* 143 (7): 203.

Wages DP. Proper medication procedures. *Poultry Digest*. 56: 18-19, (1997).

IMPACTO DA RESTRIÇÃO DE ANTIMICROBIANOS NA INDÚSTRIA AVÍCOLA

Marcos H. Rostagno

USDA-ARS / Purdue University, West Lafayette, IN., USA

Utilização de antimicrobianos na indústria avícola

Durante os últimos 50 anos, a produção avícola mundial cresceu de forma impressionante (mais do que quadruplicou, de acordo com dados da FAO – disponíveis no site <http://faostat.fao.org/>), principalmente em função do desenvolvimento e aplicação de novas tecnologias. A utilização de antimicrobianos constitui uma destas tecnologias eficientemente aplicadas na indústria avícola. Estes compostos são principalmente utilizados na produção animal para fins terapêuticos e profiláticos, com o objetivo de controlar e prevenir doenças infecciosas. Além disto, antimicrobianos são também utilizados para melhorar o desempenho produtivo (i.e., como agentes promotores de crescimento), através de sua inclusão na dieta em dosagens reduzidas em relação às doses terapêuticas e profiláticas (i.e., subterapêuticas). Apesar de não serem precisamente conhecidos, de modo geral, os mecanismos de ação dos antimicrobianos como promotores de crescimento são:

- Controle de infecções subclínicas endêmicas, reduzindo o “custo metabólico” da ativação crônica do sistema imune.
- Redução de metabólitos depressores de crescimento gerados pela microbiota intestinal.
- Redução da utilização de nutrientes pela microbiota intestinal (i.e., redução de competição por nutrientes).
- Melhoria da absorção e utilização de nutrientes.

Estes mecanismos potenciais de ação baseiam-se na premissa fundamental de que a microbiota intestinal deprime o

crescimento animal (direta ou indiretamente), e de que o mecanismo promotor de crescimento é essencialmente baseado na propriedade antibiótica dos antimicrobianos. Entretanto, mais recentemente, uma nova hipótese foi proposta sobre mais um mecanismo de ação dos antimicrobianos como promotores de crescimento, a qual baseia-se no efeito (não-antibiótico) anti-inflamatório dos antimicrobianos no trato intestinal dos animais.

Nos últimos anos, o papel dos antimicrobianos utilizados na forma de promotores de crescimento na emergência de bactérias resistentes em humanos vem sendo discutido. Em função destas discussões, e com base no “princípio da precaução”, diversos países determinaram a proibição desta forma de utilização dos antimicrobianos na produção animal. Esta proibição tem gerado efeitos marcantes, os quais são discutidos neste artigo. O enfoque adotado neste artigo é genérico, pois os princípios e efeitos discutidos são na maioria dos casos idênticos para os diversos sistemas de produção animal, e principalmente, para a avicultura e suinocultura. Durante a apresentação deste tópico, exemplos e dados epidemiológicos relacionados à avicultura serão utilizados.

Antimicrobianos na produção animal x bactérias resistentes em humanos

Com a crescente restrição do uso de antimicrobianos na produção animal, discussões intensas sobre os riscos associados ao uso destes compostos tem se tornado frequentes. O aumento da incidência de infecções por bactérias resistentes a antimicrobianos em humanos constitui a justificativa fundamental para restrições do uso de antimicrobianos na produção animal. Presumidamente, o uso de antimicrobianos na produção animal constitui um fator determinante para a geração/seleção e disseminação de amostras bacterianas resistentes, as quais através de diferentes vias infectam humanos.

Uma grande quantidade de estudos epidemiológicos vem sendo realizada nos últimos anos com o objetivo de determinar a presumida associação entre a utilização de antimicrobianos na produção animal e o aumento do risco de infecções por bactérias resistentes a esses compostos em humanos. Entretanto, a

complexidade desta relação é tamanha, que até o momento, não há evidência concreta dessa associação.

É amplamente conhecido e aceito, que o uso de antimicrobianos conduz à geração e/ou seleção de bactérias resistentes, e conseqüentemente, à transmissão horizontal (ou disseminação) de genes de resistência entre populações bacterianas (via transformação, transdução ou conjugação). A resistência a antimicrobianos é fundamentalmente um mecanismo de sobrevivência das bactérias (através de respostas adaptativas genéticas e fenotípicas), e como tal, sempre existiu e continuará a existir, independente da pressão ecológica imposta (i.e., uso ou retirada dos antimicrobianos). Esta é uma realidade comprovada em qualquer população hospedeira (e.g., aves, suínos, bovinos, humanos, ou outras). Assim sendo, o desafio real consiste em determinar se as bactérias resistentes a antimicrobianos e/ou os genes que codificam esta resistência são efetivamente transmitidos entre as diferentes populações de espécies hospedeiras (neste caso, entre animais e humanos), e qual é a importância relativa dessa possível transmissão do ponto de vista de risco para a saúde pública. Entretanto, conforme mencionado, o número de variáveis que atuam como fontes de confundimento ao se tentar estabelecer tal relação/transmissão é simplesmente gigantesco.

De modo geral, a transmissão de bactérias resistentes e/ou de determinantes genéticos de resistência dos animais aos humanos pode ocorrer através das seguintes vias:

- através de contato direto com os animais;
- através do consumo de produtos de origem animal contendo bactérias resistentes e/ou portadoras de genes que codificam resistência a antibióticos;
- através de exposição ao meio ambiente contaminado por dejetos de origem animal contendo bactérias resistentes; e/ou
- através do consumo de alimentos de origem animal contendo resíduos de antimicrobianos que induzirão e/ou selecionarão populações bacterianas resistentes no consumidor.

É interessante se observar que apesar de todas estas opções, raramente são consideradas outras vias de transmissão que não

estejam diretamente relacionadas à produção animal (e.g., animais de estimação, produtos/alimentos vegetais, etc.), ou mesmo o fator de risco mais diretamente relacionado ao problema em questão; ou seja, o uso indiscriminado de antimicrobianos em humanos (i.e., a população-alvo, ou de interesse principal). Do ponto de vista epidemiológico, qualquer fator de risco presente na população-alvo terá efeito predominante sobre o parâmetro resultante (no caso, risco de infecções por bactérias resistentes) em relação a qualquer fator de risco indireto considerado. Com base nesta lógica, é razoável concluir que a restrição do uso de antimicrobianos na população animal muito provavelmente gerará resultados/benefícios imperceptíveis, caso o uso de antimicrobianos na população humana não seja primeiramente controlado de modo eficiente. Um bom exemplo desta potencial ausência de efeito vem sendo evidenciado nos países onde o uso de antimicrobianos foi banido na produção animal. Diversos autores analisaram os efeitos da proibição de antimicrobianos como promotores de crescimento em países da Comunidade Européia e concluem na maioria das vezes que do ponto de vista de saúde pública, os benefícios foram mínimos, ou mesmo ausentes em alguns casos.

Consequências da restrição de antimicrobianos na produção animal

Devido à complexidade inerente do sistema de produção animal, bem como ao grande número de variáveis, é de se esperar que a retirada de uma ferramenta tecnológica amplamente utilizada apresente consequências também amplas. Assim sendo, alguns dos efeitos potenciais da restrição/proibição do uso de antimicrobianos na produção animal são:

Redução da produtividade

O objetivo principal para a utilização de antimicrobianos na produção animal reside no aumento da produtividade (e.g., aumento do desempenho de crescimento). Estima-se que a restrição do uso de antimicrobianos pode gerar uma redução de até 5% do ganho peso, e uma piora de até 10% da conversão alimentar. Obviamente, como diversos outros fatores contribuem como determinantes do

desempenho de crescimento das aves, estes efeitos serão variáveis devendo ser considerados caso-a-caso. Entretanto, deve-se considerar que de modo geral, uma redução do desempenho de crescimento deverá resultar em aumento do custo de produção, o que por sua vez levará ao aumento do preço dos produtos finais. Este efeito pode implicar em risco de perda de competitividade em determinados mercados. Modelos matemático-econômicos foram desenvolvidos para estimar o impacto da proibição do uso de antimicrobianos na produção animal, e demonstram o custo de uma política de restrição do uso destes compostos de centenas de milhões de dólares por ano para cada uma das diversas cadeias de produção de alimentos de origem animal, incluindo a indústria avícola.

Aumento da incidência de doenças nos animais

Apesar da ênfase dada ao incremento da produtividade, a utilização de antimicrobianos na produção animal gera benefícios secundários adicionais, principalmente com relação ao controle de doenças nos animais. Estudos epidemiológicos em países onde o uso subterapêutico de antimicrobianos foi banido revelam um subsequente aumento na incidência de doenças, principalmente entéricas, tais como enterite necrótica e coccidiose (além de infecções por *Escherichia coli*). Em função deste aumento da incidência de doenças nos animais, houve um aumento do uso de antimicrobianos para fins terapêuticos. Esta necessidade de aumento do uso terapêutico de antimicrobianos fez com que o volume total utilizado destes compostos na produção animal fosse muito pouco alterado, e de fato, este tem permanecido praticamente o mesmo desde que o uso de antimicrobianos como promotores de crescimento foi proibido. É importante ressaltar, que a ocorrência destas doenças apresenta além de um impacto negativo sobre a produtividade (e.g., redução de desempenho e aumento das taxas de mortalidade), efeitos negativos com relação ao bem-estar animal, pois os mesmos sofrerão com a ocorrência de doenças clínicas e/ou subclínicas. É importante considerar aqui recentes preocupações que vêm sendo discutidas, tanto na Comunidade Européia, como nos Estados Unidos e Canadá, com relação ao sofrimento dos animais. Devido à pressão de um mercado altamente competitivo de produtos de origem animal, produtores e Veterinários

responsáveis pelos animais criados sob condições de restrição do uso de antimicrobianos tendem a evitar ao máximo o seu uso, mesmo quando necessários do ponto de vista clínico, pois temem ser penalizados ou perder denominações especiais de “livres de antibióticos”, “orgânicos” ou “naturais”. Esta situação gera um aumento do sofrimento dos animais acometidos que necessitam de tratamento, prejudicando gravemente o seu bem-estar. Como consequência, este problema tem implicações éticas para a profissão Médico Veterinária.

Aumento do risco de infecções de origem alimentar em humanos

O uso de antimicrobianos na produção animal (como promotores de crescimento, em doses subterapêuticas) atua sobre a microbiota comensal dos animais, controlando/reduzindo a presença de patógenos de origem alimentar (e.g., *Salmonella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli*). Deste modo, a retirada dos antimicrobianos permite a proliferação destas bactérias no trato intestinal dos animais, aumentando como consequência o risco de contaminação das carcaças ao longo da linha de abate e processamento, resultando em maior risco subsequente de infecções de origem alimentar em humanos. Diversos estudos recentes desenvolveram modelos de análise de risco e concluem que o risco de infecções por bactérias resistentes a antimicrobianos de origem animal é muito baixo para humanos, e que a não utilização destes compostos na produção animal eleva consideravelmente o risco de infecções de origem alimentar em humanos.

Necessidade de criação de um sistema de monitoramento e controle do uso de antimicrobianos

Ao se estabelecer uma política de restrição do uso de antimicrobianos na produção animal, automaticamente cria-se a necessidade de desenvolver e implementar um sistema de monitoramento da utilização destes compostos, incluindo-se não apenas a utilização subterapêutica, mas também preventiva e terapêutica. Este sistema de monitoramento requer um controle rigoroso de toda a atividade veterinária, com atenção especial para

a prescrição de antimicrobianos. Adicionalmente, há também a necessidade de monitorar e controlar o acesso aos antimicrobianos, os quais não mais poderão ser comercializados sem um sistema legal de vigilância. Ou seja, todo e qualquer acesso a antimicrobianos deverá ser severamente limitado e passar pela prescrição veterinária, a qual por sua vez deverá ser submetida a um sistema de monitoramento e controle. Um sistema como este vem sendo intensamente discutido, tanto na Comunidade Européia, como nos Estados Unidos e Canadá. Na Comunidade Européia, diversos países já implementaram diferentes sistemas de monitoramento e controle do uso de antimicrobianos, enquanto nos Estados Unidos e Canadá, ainda há intensas discussões sobre a melhor maneira de fazê-lo (mas alguns mecanismos de controle já existem). É importante ressaltar que sistemas complexos como este requerem a criação de agências especializadas para a sua execução, além de sistemas altamente eficientes de registro e manipulação de dados, os quais devem ser confiáveis e claros. Além de apresentar um custo elevado (quem vai arcar com este custo e manter o sistema em funcionamento?), o desenvolvimento e a implementação de tais sistemas implicam em um aumento de expectativa por parte dos países importadores/consumidores de produtos de origem animal de países onde a política de restrição/proibição de antimicrobianos na produção animal seja aplicada. Falhas no sistema de monitoramento e controle possibilitam a utilização não regulamentada destes compostos, e por consequência, riscos de resíduos serem encontrados, além de neutralizar qualquer benefício de saúde pública obtido pela não utilização de antimicrobianos na produção de alimentos de origem animal. Mais ainda, gera implicações quanto à credibilidade do sistema, e como consequência, da cadeia de produção animal.

Estas constituem apenas algumas das consequências a serem consideradas ao se planejar a implementação de uma política de restrição/proibição do uso de antimicrobianos em sistemas de produção animal, e servem para demonstrar a complexidade dos sistemas de produção de alimentos de origem animal, e suas implicações. O que pode aparentar ser uma medida simples e pontual de restrição/proibição do uso de antimicrobianos na produção animal gera efeitos em cascata de consequências e necessidades, as quais por sua vez, geram custos, responsabilidades e expectativas.

Países diferentes = abordagens diferentes

Diferentemente do que ocorreu na Comunidade Européia, nos Estados Unidos e Canadá, a postura adotada tem sido voltada mais para um trabalho educativo dos produtores e dos diversos profissionais envolvidos na produção animal (principalmente a partir de trabalhos conjuntos entre a indústria e o governo), do que para a implantação de políticas. Obviamente, esforços por parte da indústria de produção animal e suas diversas organizações têm sido determinantes para a adoção desta abordagem.

Conforme anteriormente mencionado, outra abordagem adotada em países da Comunidade Européia, e sob consideração nos Estados Unidos e Canadá, consiste no estabelecimento de um sistema rígido e eficiente de controle de prescrição de drogas (antimicrobianas e outras) pelos Médicos Veterinários. A abordagem adotada nos Estados Unidos e Canadá de se desenvolver e implantar tal sistema anteriormente a qualquer política de restrição/proibição tem gerado resultados interessantes, pois se criou uma consciência no sistema produtivo, e progressivamente, o uso de antimicrobianos na produção animal vem sendo reduzido de forma voluntária. Além disso, essa abordagem oferece tempo para que alternativas sejam desenvolvidas, testadas e implementadas. Obviamente, o perfil da indústria de produção animal dos países (i.e., exportador ou importador/consumidor) será determinante com relação à abordagem a ser adotada.

Alternativas ou custos adicionais?

Em função do exposto anteriormente, algumas medidas fundamentais devem ser consideradas, visando minimizar o impacto da retirada de antimicrobianos na indústria de produção animal. Estas incluem: Melhoria das práticas de produção (i.e., manejo e ambiência), maior atenção aos procedimentos de higiene e desinfecção, e maior rigor do programa de biosegurança. Além destas medidas, também se deve considerar um aumento do período de vazio sanitário entre lotes, e redução da reutilização da cama, visando diminuir o desafio microbiológico dos lotes. Adicionalmente, deve-se explorar a utilização de produtos alternativos, tais como; probióticos, prebióticos, simbióticos, ácidos orgânicos, enzimas exógenas, etc.

Além destas medidas, será essencial que a indústria se concentre na qualidade da matéria-prima utilizada para a formulação das rações. Ainda nesta área, os nutricionistas terão papel fundamental na elaboração de dietas que visem a eficiência máxima do trato digestivo, principalmente no que diz respeito à microbiota intestinal. Mais pesquisas são urgentemente necessárias para que entendamos mais sobre os efeitos da dieta na microbiota intestinal, a fim de desenvolver ferramentas de manipulação em favor do desempenho produtivo, e da prevenção e controle de patógenos entéricos.

Infelizmente, a maioria das medidas sugeridas para minimizar o impacto da retirada de antimicrobianos na produção representa um custo adicional (direto ou indireto), que somado às consequências anteriormente mencionadas, impactam ainda mais a competitividade da indústria de produção animal.

Considerações Finais

As considerações aqui apresentadas, de maneira alguma objetivam serem completas e absolutas as que seriam impossíveis de se alcançar em um simples artigo como este. Este é um tema bastante complexo, e, portanto, gera opiniões e visões divergentes. Um fator complicante consiste na inclusão de um fator político-emocional, particularmente quando bases técnicas e científicas não são consideradas. Decisões sobre o uso ou restrição de antimicrobianos na produção animal precisam ser objetivamente avaliadas e cientificamente embasadas, e as consequências devem também ser sempre consideradas, evitando-se assim a criação de problemas maiores dos que se tenta solucionar.

Evidências indicam que a remoção da pressão de seleção exercida pelos antimicrobianos sobre as bactérias, em certo grau, reduzirá os níveis de resistência a antimicrobianos beneficiando a prevenção e o controle de doenças infecciosas nos animais. Entretanto, bactérias resistentes ainda são encontradas em sistemas de produção que não utilizam antimicrobianos há anos, e generalizações para as diversas combinações bactéria-antimicrobiano não devem ser feitas, pois bactérias diferentes respondem de maneira diferente às pressões ecológicas impostas por diferentes antimicrobianos.

Antimicrobianos são indispensáveis tanto para a saúde humana como animal, entretanto, não são produtos milagrosos. O uso racional destes produtos é imperativo, caso queiramos mantê-los disponíveis em longo prazo. Este uso racional deve ser baseado no conhecimento de cada princípio ativo, suas indicações, e a dosagem correta necessária para obter um resultado satisfatório. Diagnóstico preciso e testes de susceptibilidade/resistência devem compor a base para tratamentos corretamente administrados. Programas de monitoramento de resistência a antimicrobianos deve obrigatoriamente ser implementados para determinar o que está ocorrendo no campo.

Independentemente de se acreditamos, ou não, que o uso de antimicrobianos na produção animal aumenta o risco de infecções por bactérias resistentes em humanos, o argumento tem sido utilizado por vários países para restringir/proibir o uso destes compostos como promotores de crescimento, com base no “princípio da precaução”. Apesar dos debates intensos, cientistas e profissionais da área de produção animal (e especialmente, Médicos Veterinários) devem enfrentar os desafios resultantes da restrição ao uso de antimicrobianos, e tentar transformá-los em oportunidades. Neste sentido, além do desenvolvimento de produtos alternativos aos antimicrobianos como promotores de imunidade e crescimento, desenvolvimentos nas áreas de nutrição, manejo, ambiência, higiene, desinfecção e biosegurança, são essenciais. Além disto, Médicos Veterinários devem deixar de ser meros expectadores e tornarem-se líderes ou agentes direcionadores de mudanças, se antecipando aos desafios presentes e futuros, ao invés de apenas responderem aos mesmos à medida que se apresentam.

Referências consultadas

- Aminov, R.I. 2009. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environmental Microbiology*, 11:2970-2988.
- Berrang, M.E., Ladely, S.R., Meinersmann, R.J., Fedorka-Cray, P.J. 2007. Subtherapeutic tylosin phosphate in broiler feed affects *Campylobacter* on carcasses during processing. *Poultry Science*, 86:1229-1233.

Casewell, M., Friis, C., Marco, E., McMullin, P., Phillips, I. 2003. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52:159-161.

Castanon, J.I.R. 2007. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. *Poultry Science*, 86:2466-2471.

Cox Jr, L.A., Popken, D.A. 2004. Quantifying human health risks from virginiamycin used in chickens. *Risk Analysis*, 24:271-288.

Cox Jr, L.A., Popken, D.A. 2006. Quantifying potential health impacts of animal antibiotic use: Enrofloxacin and macrolides in chickens. *Risk Analysis*, 26:135-146.

Cox Jr, L.A., Popken, D.A., Mathers, J.J. 2009. Human health risk assessment of penicillin/aminopenicillin resistance in *Enterococci* due to penicillin use in food animals. *Risk Analysis*, 29:796-805.

Cox Jr, L.A., Ricci, P.F. 2008. Causal regulations vs. Political will: Why human zoonotic infections increase despite precautionary bans on animal antibiotics. *Environmental International*, 34:459-475.

DANMAP. 2009. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark; 14th report. Available at <http://danmap.org/>.

Dibner, J.J., Richards, J.D. 2005. Antibiotic growth promoters in agriculture: History and mode of action. *Poultry Science*, 84:634-643.

European Food Safety Authority. 2010. The community summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from animals and food in the European Union in 2004-2007. *EFSA Journal*, 8(4), 306pp.

Huyghebaert, G., Ducatelle, R., Van Immerseel, F. 2011. An update on alternatives to antimicrobial growth promoters for broilers. *Veterinary Record*, 187:182-188.

Hurd, H.S., Doores, S., Hayes, D., Mathew A., Maurer, J., Silley, P., Singer, R.S., Jones, R.N. 2004. Public health consequences of macrolides use in food animals: A deterministic risk assessment. *Journal of Food Protection*, 67:980-992.

Hurd, H.S., Malladi, S. 2008. A stochastic assessment of the public health risk of the use of macrolide antibiotics in food animals. *Risk Analysis*, 28:695-710.

Niewold, T.A. 2007. The nonantibiotic anti-inflammatory effect of antimicrobial growth promoters, the real mode of action? A hypothesis. *Poultry Science*, 86:605-609.

Philips, I. 2007. Withdrawal of growth-promoting antibiotics in Europe and its effects in relation to human health. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 30:101-107.

Singer, R.S., Cox Jr, L.A., Dickson, J.S., Hurd, H.S., Philips, I., Miller, G.Y. 2007. Modeling the relationship between food animal health and human foodborne illness. *Preventive Veterinary Medicine*, 79:186-2003.

Turnidge, J. 2004. Antibiotic use in animals – prejudices, perceptions and realities. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 53:26-27.

Van Immerseel, F., Rood, J.I., Moore, R.J., Titball, R.W. 2009. Rethinking our understanding of the pathogenesis of necrotic enteritis in chickens. *Trends Microbiology*, 17:32-36.

Yegani, M., Korver, D.R. 2008. Factors affecting intestinal health in poultry. *Poultry Science*, 87:2052-2063.

THE APPLICATION OF THE RECOMBINANT DNA TECHNOLOGY IN THE DEVELOPMENT OF RECOMBINANT VACCINES

Rudolf G. Hein

Microbiologist

Consultant Infectious Poultry Diseases

Georgetown Delaware USA

r.hein@mchsi.com

Introduction

In this presentation the development of recombinant vaccines based on the main principles of the recombinant DNA technology and its methodology will be discussed. The focus in this presentation will be on poultry disease recombinant vaccines.

Recombinant DNA technology combined with microbiology is the research field of Molecular Biotechnology. The common synonymous terms used like gene cloning and genetic engineering have basically the same meaning.

Molecular Biotechnology emerged as a research field in the late 70's, more than 30 years after DNA showed to be containing the genetic material of living organism and after Watson and Crick determined the structure of DNA.

Microbiology, Biochemistry, Immunology, Genetics, Molecular and Cell Biology are all scientific disciplines which contribute to Molecular Biotechnology research.

The recombinant DNA technology has generated a wide range of commercial products: crops, drugs livestock, diagnostics and vaccines. With in the late 90's the first commercial US licensed recombinant vaccines for poultry. For example: a fowl pox recombinant Newcastle disease, a fowl pox recombinant avian influenza vaccine and a live attenuated gene modified *S. typhimurium* vaccine. Several more recombinant poultry vaccines have been introduced over the last years.

In the race to develop novel profitable products many biotechnology companies have been established today more than 1500 in the US, worldwide over 2500. Many large chemical and pharmaceutical companies like Eli Lilly, Dupont, Monsanto, Merck, Novartis, Sanofi have been made strong commitments to molecular biology and some of them have made joint ventures or acquired small biotechnology companies.

Recombinant DNA technology

What is recombinant DNA technology?

In simple words it is a technology which allows DNA to be produced via artificial means. It works by combining DNA from different sources into a single DNA molecule. (Recombinant(r) DNA), reproducing it using DNA cloning.

Most of you with a background in biology know about the two nucleic acids generally encountered Deoxyribonucleic acid (DNA) and the Ribonucleic acid (RNA).

DNA contains the genetic information for the living prokaryotic (like bacteria) and eukaryotic organisms (like yeast and animal cells) and the DNA viruses. RNA mainly serves a functional role in converting the DNA genetic information in proteins, however in RNA viruses RNA serves as genetically material.

DNA is composed out deoxyribonucleotides while RNA consists out ribonucleotides. The specific order of the deoxyribonucleotides in DNA determines the information content of genes.

The primary objective of recombinant DNA technology is the identification and isolation of genes. After isolation of the DNA from an organism or virus, the DNA is cut in different smaller DNA fragments using different restriction enzymes. The specific DNA fragment or gene is inserted/ligated into the DNA of cloning vector and cloned (molecular cloning). (RNA cannot be inserted into a cloning vector, in RNA viruses, the isolated RNA has to be synthesized in complementary (c)DNA using the enzyme reverse transcriptase, consequently this cDNA strand act as a template for

the enzyme DNA polymerase to produce a second cDNA, the double strand cDNA can be inserted in a vector).

The most popular cloning vectors are bacterial plasmids (small circular DNA molecules) or phages (bacterial viruses). One of disadvantages of the plasmid and the phages are the fact that only small DNA fragments can be inserted, in plasmids up to 10Kb (10.000 base pairs/nucleotides) and the in phage like the λ up to 20Kb. Other cloning vectors used are cosmids which can carry up to 50 Kb DNA to be inserted and bacterial artificial chromosomes (BACS) which can carry up to 200 Kb. After insertion of the foreign DNA (genes), the different vectors are cloned in a bacterial cell, most common *E.coli*, actual yielding multiple clones of the recombinant (r) DNA.

For the analyses of long stretches of DNA up to 2000 Kb the yeast artificial chromosome (YAC) vector system in the host cell yeast is used.

The transcription of the genes (encoding proteins) by messenger RNA are directed by specific DNA sequences called promoters located near the gene. Proper regulation of transcription requires not only promoter but also other regulatory sequences in the DNA template (e.g.enhancers, terminators).

Excising genes from their host organisms and viruses, cloned in the inserted vectors strong promoters are needed for initiating the transcription of those genes.

In the presentation the DNA/RNA biology as well as the molecular cloning using different vectors will be discussed in more detail.

Prevention and the control of infectious diseases by vaccination

Conventional – Classical vaccines

Those consist of:

- 1) Live attenuated vaccines.
- 2) Natural non attenuated vaccines.

Attenuated bacterial vaccines

- Serial passages in specific growth medium.
- Preparation of temperature sensitive mutants (e.g. *Mycoplasma gallisepticum* (MG) vaccines).
- Chemical mutagenesis growing the bacteria strain in media with specific chemicals causing chemical mutated vaccine strains. (E.g. *Pasteurella multocida* vaccines).

Live non attenuated vaccines

The vaccines are not pathogenic for the host.

Viral vaccines:

- Cloning in tissue culture (plaque purification) or limited dilution techniques in embryonated eggs or cell culture (e.g. Newcastle Disease (ND) vaccines).
- Use of related virus from other animal species (e.g. Turkey herpes virus (HVT) vaccines).
- Natural non pathogenic viruses (e.g. ND Hitchner B1 vaccines).

Killed (inactivated) vaccines

- The natural pathogenic or non pathogenic immunogenic virus or bacterium is inactivated by chemical or physical procedures and commonly mixed with immunostimulating substances (adjuvant) like mineral oil. (E.g. inactivated IB, ND vaccines) or microparticulate aluminum hydroxide gel (e.g. *Salmonella* vaccines).
- Inactivated bacterial toxin vaccines (toxoid vaccines) made from toxic compounds from bacteria which cause disease (e.g. *Clostridium perfringes* toxin vaccines).

The recombinant DNA technology has enabled the molecular biologists to use various novel strategies for the development of new generation of vaccine: recombinant vaccines.

The key challenges in recombinant vaccine research are stability of the construct, safety particular in the case of live recombinant vaccines, convenient in vaccine production, application/delivery of the vaccine and, last but not least, elicitation of

strong systemic and mucosal immune response with extended duration of immunity.

Because of less stringent regulatory requirements, the first recombinant vaccines introduced were for animal diseases. More animal vaccines are in development and could be licensed in the near future.

Due to the much more stringent regulatory requirements in particular safety only recently a few recombinant vaccines against human diseases have been introduced, a large number are in various stages of development.

In poultry basically for most of the important infectious diseases classical type of vaccines are available in contrast to infectious diseases in other animal species and humans

Recombinant vaccines developed for poultry should show clear advantages over the conventional/classical vaccines.

Recombinant type of vaccines

Live attenuated recombinant vaccines.

Gene deleted or gene modified vaccines

The most common strategy in viruses is to delete the genes for virulence; the gene deleted virus may retain the ability to induce an immunological response.

No viral gene deleted vaccine for poultry has been introduced.

However research is carried out in several molecular biological laboratories deleting virulent genes from poultry viruses like Marek's Disease (MD) virus and Infectious Laryngotracheitis virus (ILT).

In attempts to construct nonpathogenic strains of pathogenic bacteria as with *Salmonella* strains deletions have been made in the chromosomal regions. The deletions can be of biosynthetic, regulatory genes or genes involved in virulence.

In poultry, examples are the *Salmonella typhimurium* (ST) mutant in which the genes involved in normal growth *cya* and *crp*

have been modified and in, an other ST mutant the *AroA* gene had been deleted this gene is involved in synthesis of aromatic amino acid compound.

Subunit vaccines

The vaccines are based on the purified surface viral proteins either the capsid or the envelope proteins which will induce the immune response. The specific viral genes are cloned and proteins expressed in non pathogenic viruses, bacteria, yeast or mammalian cells and produced. These proteins are mixed with adjuvant and have to be applied by injection, inducing only a humoral response. Many candidate subunit vaccines fail since the immune response induces is not sufficient to protect against challenge.

No subunit vaccines have been developed for poultry.

The yeast expression and baculovirus-insect expression systems will also be discussed in the presentation.

Viral vector vaccines

The important features of a vector vaccine are the delivery and expression of cloned genes encoding the proteins (antigens) in the vaccinated host, eliciting antibodies against pathogenic agents.

Viral recombinant vector vaccines are constructed by inserting the gene(s) encoding the protective protein(s) from a donor organism or virus into the viral genome of the vector virus.

Main focus in this section will be on poultry recombinant/vector vaccines.

The most common vector viruses are DNA viruses with a large DNA genome. Candidate vector DNA viruses are the non pathogenic herpes viruses MDV, HVT and ILTV, pox viruses fowl pox, canary pox, vaccinia virus and adenoviruses.

In addition, over the last years also vaccines against RNA viruses have shown to be possible (e.g. NDV). Several recombinant poultry vaccines based on fowl pox (FP) virus or HVT vector have been introduced (.rHVT with the F (fusion gene) insert of NDV, rHVT

with glycoproteins I and D gene inserts of ILTV, rHVT with VP2 gene insert of IBDV, rFP with the HA5 gene insert of Avian Influenza virus H5N2).

Viral vectors have also been constructed to express antigens from inserted genes from bacteria and mycoplasma as well with inserted genes to express interleukins (e.g. insert IL2 gene). The main molecular biology steps in the construction of the poultry recombinant vector vaccines, including the technical and economical benefits in comparison with the conventional vaccines will be discussed.

DNA vaccines/infectious clones and the possible candidates for vaccines will be shortly discussed.

EFICÁCIA DA VACINAÇÃO NO CONTROLE DA BRONQUITE INFECCIOSA EM FRANGO DE CORTE

Jane K.A. Cook
Consultant Microbiologist
Huntingdon,
Cambs. UK

Introduction

Infectious bronchitis (IB) was first described in North Dakota, USA in 1931. It now has a worldwide distribution. However, its relative importance in a particular area depends on many factors, especially the prevalence of other diseases, such as Newcastle Disease (ND) or avian influenza, which may be of greater economic or welfare importance.

The initial target organ is the upper respiratory tract and the virus causes an acute, highly infectious respiratory disease, especially in young birds. Increasingly, nephritis associated with IBV is a major problem in some countries, particularly in broilers. In breeders and layers IB also affects egg production, as well as internal and external egg quality. The following Reviews discuss IBV and its pathogenesis in more detail: Cavanagh & Gelb (2008); Cook (2008); Ignjatovic & Sapats (2000).

Despite availability of high quality vaccines, IB continues to be a major concern in poultry. Possibly the main reason for this is the existence of many different serotypes or genotypes, usually referred to as variants, making it difficult to devise effective control strategies. This paper will address this problem.

The virus

IBV is a member of the *Coronaviridae* family in the order *Nidovirales* within the *Gammacoronavirus* genus. It is a linear, positive sense, single stranded RNA virus. IB virus particles are enveloped and pleomorphic, but usually spherical and approximately 80 -140 nm in diameter. The virus contains four structural proteins: a surface projection, the spike glycoprotein, a nucleoprotein, a membrane protein and a small membrane protein. The spike (S) glycoprotein is of particular importance, not only because it is responsible for attachment and fusion of the virus membrane with the host cell membrane, but also because it is of major importance in determining the antigenic type (serotype) of the virus and also in inducing protective immunity.

Antigenic/genotypic types of IBV (variants)

Although all IBVs share a common group antigen, many different serotypic (antigenic) or genotypic variants of IB have been reported worldwide, and the number continues to increase. Furthermore, different variants are prevalent in different areas and the dominant ones change with time (Jackwood *et al.*, 2005). These variants are defined by small changes in the amino acid composition of the surface spike glycoprotein of the virus. Because IBV is an RNA virus it can alter its genetic composition very easily. This happens in two ways, by spontaneous, random mutation and by recombination. Spontaneous mutations are occurring all the time and new types of IB arise continually. However, many of them are unable to replicate or possibly only able to persist for a short time, so only a few of these mutations become variants of welfare or economic importance. We also know, from both laboratory and field data, that recombination does occur between IB viruses. IBV is so highly infectious and because very few virus particles are required to initiate an infection, the ideal conditions for recombination to occur are provided. If these changes (resulting from either recombination or spontaneous mutation) occur in the S glycoprotein, and particularly if they occur in what are called hypervariable regions, they may lead to the emergence of a new IB variant. However, many of these new variants are of no importance and never survive long enough to cause problems. But, a few do and it is these which cause us

problems in determining how to improve control of IB infections. This is a particular problem because, as already stated, the ones of importance in a particular area change with time, meaning that IB vaccination programmes may need to evolve to take this into account. However, cross protection is now known to be more broadly based than the results of laboratory tests indicate (Cavanagh *et al.*, 1997) and heterologous protection between variants does occur (see below).

Traditionally IB variants have been recognised by *in vitro* virus neutralising (VN) tests using monospecific antiserum raised in SPF chickens to each different variant. However, increasingly molecular techniques are used since they are very sensitive, give results very much more quickly and allow many more samples to be tested. A number of molecular techniques may be used including sequencing of the genome, reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP). An important advantage of PCR technology is that the probes used can be designed to detect either all known IBVs or just specific variants. The main and very important concern with these molecular methods is that their extreme sensitivity requires them to be carried out in highly controlled facilities by experienced personnel in order to avoid the risk of cross contamination and false results.

Recent apparent changes in pathogenesis

Respiratory infection, often complicated by secondary bacterial infection (coli septicaemia) and renal damage (nephritis) are the well known manifestations of an IB infection in broilers. However, in addition to the increase in incidence of renal problems associated with IBV, a major cause for concern in recent years has been the increasing number of IBVs with the apparent ability to cause disease with somewhat different pathogenesis from that seen classically. One example of this is the 793B serotype, also called 4/91 or CR88, (Parsons *et al.*, 1992) which occurs in many parts of the world in flocks which had apparently been fully vaccinated against IB. It is associated with scouring and late mortality in broilers, and with mortality in breeders. Muscle myopathy is also believed to be associated with infections caused by this variant, although this has never been reproduced experimentally with 793B isolates. More

recently, there have been many reports from an increasing number of countries of a new variant type of IB, called QX or D388, (Benyeda *et al.*, 2009). Although the main economic impact is in laying birds, this IB variant also causes respiratory disease and nephritis in young birds, and therefore is of concern in broilers also. The emergence of different pathotypes of IB adds to the problems of designing effective vaccination programmes.

Immunity to IB

Host effects. Some innate increase in host resistance to infection occurs with age. *Maternally derived immunity* may provide some passive, but short-term protection against IB challenge, but is no substitute for the use of IB vaccines.

Local immunity in the upper respiratory tract is an important first line of defence against initial IBV infection and it is very important that IB vaccines used in broilers are applied carefully so that good levels of immunity, including local immunity of the upper respiratory tract, are stimulated.

Humoral immunity (circulating antibody) is what is induced by vaccination and is what is measured by serological tests, usually ELISAs. It is present from about 10 -14 days after infection or vaccination. Further vaccination is normally required to boost and maintain antibody titres throughout life.

Cell mediated immunity is believed to be stimulated by vaccination and to be important in protection against IB infections but it has been little studied and suitable assays to detect it are not available.

Control of IBV infections

Whilst good management is a very important aspect of IB control, and antibiotics may be used to combat secondary bacterial infections, adequate control is impossible without vaccination. Both live-attenuated and oil adjuvanted inactivated vaccines are widely used in IB prophylaxis. In broilers only live-attenuated vaccines are normally used, but high levels of maternally derived antibody are

frequently found as a result of the use of oil adjuvanted, inactivated vaccines in parent flocks.

Broilers will receive live-attenuated vaccines from one-day-old (in the hatchery) by spray, or via the drinking water. Although eye drop application is the most efficient method of vaccination, the high cost involved normally makes this prohibitive. One application may be sufficient. However, a number of the IB variants currently causing disease do so late in the life of the broiler and therefore revaccination is commonly practiced. This may be with the same antigenic type of vaccine as used for the primary vaccination or, more likely, a vaccine of a different antigenic type will be used for revaccination. The age of first vaccination will depend on the presence of other pathogens. For example, in areas where *Mycoplasma* infection is prevalent, IB vaccine may not be applied at day-old. Revaccination will take place from approximately 2 weeks of age, the exact time depending both on the other vaccines that need to be given to the broilers and on the age at which variant IB challenge is predicted to occur.

The majority of live-attenuated IB vaccines used are of the Massachusetts serotype (Bijlenga *et al.*, 2004), which is still the most common IB serotype encountered worldwide. However, these will not protect against every antigenic type, and vaccines developed using other serotypes, for example Arkansas or DE072 in USA, or 793B in Europe and elsewhere may be included, but only where they are licensed as a result of the demonstration of a real local need. Importantly, there is now strong evidence of heterologous cross protection between many IBV variants, since good cross protection has been demonstrated using a vaccination programme incorporating, for example, Massachusetts and 793B-type live-attenuated IB vaccines. In selecting suitable vaccines to apply in an attempt to broaden protection, it is important to choose ones that both stimulate a strong immune response and are also very different antigenically and genetically from each other. Using this approach, good cross protection has been shown against both the damage that IB variants cause to the respiratory tract (Cook *et al.*, 1999) as well as against the nephritis that many of them cause (Cook *et al.*, 2001).

Whichever vaccines are used, the importance of careful storage and application of the vaccine cannot be stressed too strongly. The vaccine should be stored in the dark, under refrigeration and used within date. It should be a diluted according to

the recommendation of the manufacturer. Problems of poor vaccination are often associated with poor storage or with over dilution of the vaccine. The mixing together of two different live attenuated vaccines (for example, IB and ND) is not recommended since interference may occur between the two components.

The ideal time to apply an IB vaccine is in the hatchery whilst the chicks are still in boxes. Their close proximity then and the time taken for transport to the broiler site all aid the optimum uptake of vaccine by each chick. However, if this is not possible and the vaccine is to be applied on the farm by spray, a coarse spray should be used to avoid penetration of fine particles into the lower respiratory tract and every effort made to ensure that the majority of the birds in the flock are vaccinated at the same time in order to avoid a “rolling” take of the vaccine. The spraying apparatus should be carefully cleaned after each use and rinsed free of disinfectant. Drinking water vaccination introduces additional problems since it is difficult to ensure that all birds have access to the vaccine within a short period of time. Water should be withdrawn for a period before the vaccine is applied and all drinker lines should be thoroughly disinfected then well rinse prior to use. Addition of skimmed milk powder to the vaccine, acting as a stabiliser, is sometime recommended.

Conclusion

Control of IB presents particular problems because of the many and increasing number of variants known to be causing disease in broilers worldwide. This country is no exception and many different IB variants have been reported throughout the main poultry producing areas of Brazil (Di Fabio *et al.*, 2000; Montassier *et al.*, 2008; Villarreal *et al.*, 2007; 2010) and other countries in South America (de Wit *et al.*, 2010). Finally, because IBV is so highly infectious, and because it can change its antigenic character so readily, continued vigilance is necessary. This depends on good hygiene procedures, strict biosecurity and the careful and correct use of the high quality IB vaccines that are available.

References

- Benyeda, Z., Mato, T., Suveges, T., Szabo, E., Kardi, V., Abonyi-Toth, Z., Rusvai, M. & Palya, V. (2009). Comparison of the pathogenicity of QX-like, M41 and 793/B infectious bronchitis strains from different pathological conditions. *Avian Pathology*, 38, 449-456.
- Bijlenga, G., Cook, J. K. A., Gelb, J. Jr. & de Wit, J. J. (2004). Development and use of the H strain of avian infectious bronchitis virus from the Netherlands as a vaccine. A review. *Avian Pathology*, 33, 550-557.
- Cavanagh, D. & Gelb, J. (2008). Infectious bronchitis. In: Saif, Y. M., Fadly, A. M., Glisson, J. R., McDougald, L. R., Nolan, L.K. & Swayne, D. E. eds). *Diseases of Poultry*, 12th edition. Ames, IA, Blackwell Publishing, Ames, Iowa. Pp 117-135.
- Cavanagh, D., Ellis, M.M. & Cook, J.K.A. (1997). Relationship between sequence variation in the S1 spike protein of infectious bronchitis virus and the extent of cross-protection *in vivo*. *Avian Pathology*, 26, 63-74.
- Cook, J. K. A. (2008). Coronaviridae. In: *Poultry Diseases*, 6th edition. (Pattison, M., McMullin, P. F., Bradbury, J. M. & Alexander, D. J. eds). Elsevier, London. pp. 340-349.
- Cook, J. K.A., Orbell, S.J., Woods, M.A. & Huggins, M.B. (1999). Breadth of protection of the respiratory tract provided by different live-attenuated infectious bronchitis vaccines against challenge with infectious bronchitis viruses of heterologous serotypes. *Avian Pathology*, 28, 477-485.
- Cook, J. K. A., Chesher, J., Baxendale, W., Greenwood, N., Huggins, M. B. & Orbell, S. J. (2001). Protection of chickens against renal damage caused by a nephropathogenic infectious bronchitis virus. *Avian Pathology*, 30, 423-426.
- de Wit, J. J. (Sjaak) de, Cook, J.K.A., van der Heijden, H.M.J.F. (2010). Infectious Bronchitis Virus in Asia, Africa, Australia and Latin America - History, Current Situation and Control Measures. In: Workshop: Infectious Bronchitis (IB) in the Brazilian Poultry Industry. *Brazilian Journal of Poultry Science*, 12, 97-106.
- Di Fabio, J. Rossini, L. I., Orbell, S. J., Paul, G., Huggins, M. B., Malo, A., Silva, B. G. M. & Cook, J. K. A. (2000). Characterization of infectious bronchitis viruses isolated from outbreaks of disease in commercial flocks in Brazil. *Avian Diseases*, 44, 582-589.

Ignjatovic, J. & Sapats, S. (2000). Avian infectious bronchitis virus. In: *Revue Scientifique et Technique, Office International des Epizooties*, 19, pp. 493-508.

Jackwood, M. W., Hilt, D. A., Lee, C. W., Kwon, H. M., Callison, S. A., Moore, K. M., Moscoso, H., Sellers, H. & Thayer, S. (2005). Data from 11 years of molecular typing infectious bronchitis virus field isolates. *Avian Diseases*, 49, 614-618.

Montassier, M. F. S., Brentano, L., Montassier, H. J. & Richtzenhain, L. J. (2008). Genetic grouping of avian infectious bronchitis virus isolated in Brazil based on RT-PCR/RFLP analysis of the S1 gene. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, 28, 190-194.

Parsons, D., Ellis, M.M., Cavanagh, D. & Cook, J.K.A. (1992). Characterisation of an infectious bronchitis virus isolated from vaccinated broiler breeder flocks. *Veterinary Record*, 131, 408-411.

Villarreal, L. Y.B., Brandao, P. E., Chacon, J. L., Saldenberg, A. B., Assayag, M. S., Jones, R. C. & Ferreira, A. J. (2007). Molecular characterization of infectious bronchitis virus strains isolated from the enteric contents of Brazilian laying hens and broilers. *Avian Diseases*, 51, 974-978.

Villarreal, L.Y.B., Sandri, T.L., Souza, S.P., Richtzenhain, L.J., de Wit J. J., & Brandao, P.E. (2010). Molecular Epidemiology of Avian Infectious Bronchitis in Brazil from 2007 to 2008 in Breeders, Broilers, and Layers. *Avian Diseases*, 54, 894-898.

ESCHERICHIA COLI INFECTIONS AFFECTING POULTRY: AN UPDATE

Lisa K. Nolan¹ & Stephen G. Juelsgaard Dean²

¹DVM, PhD, Professor

²Dr.

College of Veterinary Medicine

Iowa State University

Ames, Iowa USA

Colibacillosis, caused by avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC), is a widespread problem for the poultry industry, which results in large annual losses due to morbidity, mortality, lost production, and condemnations. Colibacillosis occurs in many forms including peritonitis, septicemia, and cellulitis. Typically, APEC harbors two forms of DNA that direct APEC's survival under routine conditions as well as during infection. These are chromosomal DNA and plasmid DNA. The chromosome of APEC contains about 5,000 genes, which encode 'housekeeping' functions, traits that make an *E. coli* an *E. coli* and enable it to survive under routine conditions. Although some of these genes likely contribute to APEC's ability to cause disease, most of the genes that contribute to APEC's abilities to cause disease or resist therapy are located on plasmids. Most APEC contain two types of plasmids. The first type of plasmid contributes to APEC's abilities to cause disease and are known as virulence plasmids. Roughly 85% or more of APEC contain them. Recognition that these plasmids are common among APEC is a significant finding, suggesting that control strategies centered on these plasmids might be useful against most APEC. Indeed, new quick tests to identify and track APEC in the poultry environment have been developed based on this finding. Additionally, APEC tend to contain a second type of plasmid called an R or resistance plasmid, which enables APEC to resist multiple antibiotics, like tetracycline, streptomycin, sulfa, and gentamicin; disinfectants like quaternary ammonium compounds; and heavy metal compounds such as copper sulfate, arsenicals, and Mercury and silver compounds. Like the virulence plasmids, R plasmids are often transmissible, meaning that an APEC strain may transfer these

plasmids during conjugation enabling recipient bacteria an enhanced ability to cause disease or resist antibacterial agents. Therefore, use Of any one of these drugs in the production environment may kill off vulnerable bacteria and select for multidrug-resistant R plasmid-containing APEC.

To determine if selection of R plasmid-containing APEC is occurring, we studied APEC, isolated over the past three decades for Susceptibility to 15 antimicrobial agents and for their plasmid content. Significant increases in resistance over time were observed for a variety of drugs. There was also a marked increase in overall number of resistances per isolate within each subsequent decade. That is, APEC isolated from the present decade were generally resistant to a greater overall number of drugs than those isolated from 90s, and the isolates from the 90s period were generally resistant to more drugs than those isolated during the 80s. Additional Tests revealed that the numbers of APEC containing these R plasmids have also increased over time. These results suggest that Multidrug resistant, R plasmid-containing APEC are emergent. This development is concerning, as it complicates control of colibacillosis. Compounding this concern is the fact that APEC R plasmids may harbor virulence genes in addition to the resistance genes. Thus, emergence of highly resistant strains of *E. coli* among poultry may be a harbinger of other changes occurring among these important pathogens. That is, APEC may not only be becoming better able to resist antibiotics, they also may be becoming better able to cause disease. Thus, if producers are finding it more difficult to control colibacillosis now than they did in the past, it may be because APEC of today are better able to cause disease and resist therapy than they were in the past.

In addition to the concern that APEC are becoming more virulent and resistant, recent research suggests that some APEC could cause human urinary tract infections, sepsis and meningitis. Tests of this possibility are still ongoing, but if APEC are able to cause disease in human beings, we should also consider the possibility that human *E. coli* cause colibacillosis in poultry. Early tests of this hypothesis provide evidence that human *E. coli* can cause disease in birds.

Promoção/Realização



NÚCLEO OESTE DE
MÉDICOS VETERINÁRIOS
E ZOOTECNISTAS

Co-Promoção



Apoio



Patrocinadores



XII Simpósio Brasil Sul de Avicultura

Associação Catarinense de Medicina Veterinária – Núcleo Oeste

Rua Egito, 31 – E, Bairro: Maria Goretti 89.801-420, Chapecó – SC

Fone/Fax: 49 3328-4785

E-mail: nucleovet@nucleovet.com.br

Site: <http://www.nucleovet.com.br>