

FOCUS

Produção de frangos de corte sem antibiótico e com o uso reduzido de antibióticos: *Fatores predisponentes e estratégias para o controle da enterite necrótica*

Charles L. Hofacre, DVM, MAM, Ph.D.

Presidente do Grupo Southern Poultry Research, Watkinsville, Georgia

A. Gregorio Rosales, DVM, MS, Ph.D, DACPV

Consultor de Saúde Avícola



Ouçã a entrevista


Aviagen®

Introdução

A enterite necrótica (EN) é uma doença bacteriana causada por *Clostridium perfringens* (CP) que afeta os frangos de corte entre 2 e 5 semanas de idade. É uma enterotoxemia (infecção bacteriana com produção de toxinas intestinais) com um período de doença clínica muito curto seguido de aumentos repentinos na mortalidade do lote. Algumas cepas de CP são capazes de produzir toxinas potentes que causam danos ao epitélio intestinal e ao fígado. A EN foi diagnosticada em todo o mundo, causando doença clínica e/ou subclínica, levando a grandes prejuízos econômicos devido à mortalidade, custos adicionais de tratamento e do desempenho reduzido das aves. Durante muitos anos, o custo global da doença foi estimado em US\$ 2 bilhões por ano. No entanto, o impacto econômico da EN tem aumentado constantemente desde os anos 2000 devido a uma tendência crescente de mercado, exigindo frangos de corte sem antibióticos (FSA), custos de produção revisados e novas pesquisas sobre seu impacto real. Recentemente, estima-se que as perdas atribuídas à EN sejam próximas a US\$ 6 bilhões por ano em todo o mundo.

Durante as últimas décadas, a EN tem sido controlada com o uso de Antimicrobianos Promotores de Crescimento (APC) como bacitracina, lincomicina, avoparcina, virginiamicina e tilosina. Mais recentemente, a avilamicina tornou-se disponível como Outra Categoria de Antibiótico (OCA). No entanto, a pressão voluntária ou regulatória para remover medicamentos anticoccidianos do tipo APC e ionóforos resultou em uma maior frequência de problemas clínicos e subclínicos de EN e um desafio crescente para a indústria de frangos de corte. Além disso, é amplamente reconhecido que a EN é uma doença complexa e multifatorial que ocorre após desequilíbrio na microflora intestinal normal, desafios de campo que causam danos ao revestimento intestinal e o uso de ingredientes nutricionais que retardam a passagem do alimento e podem promover o crescimento excessivo de CP e a produção de toxinas. O objetivo deste artigo é resumir o conhecimento atual sobre os fatores que contribuem para o surgimento da doença e as estratégias de prevenção e controle que estão sendo utilizadas produção ABF e com uso restrito de antibióticos para a prevenção de doenças, proteger a saúde intestinal e garantir o bem-estar e o desempenho ótimo das aves.

Enterite necrótica em frangos de corte

Agente causador: *Clostridium perfringens*

O CP é uma bactéria *gram-positiva*, anaeróbica, formadora de esporos que é encontrada no solo, poeira, cama e fezes das aves. Os esporos são extremamente resistentes à destruição por dissecação, produtos químicos e extremos de temperatura. Os esporos permitem que o CP sobreviva em aviários por longos períodos e seja transmitida com facilidade aos lotes subsequentes. As cepas do CP não associadas à EN fazem parte da flora normal do trato intestinal de frangos saudáveis (comensais) e podem ser encontrados no papo, duodeno, jejuno, íleo e cecos. Elas são encontradas nos intestinos poucas horas após a eclosão, e a sua contagem aumentam gradualmente e geralmente encontrados no intestino grosso e cecos. Em aves saudáveis, o intestino contém um grande número de CP (até 10^5 unidades formadoras de colônias/gramas de conteúdo) compreendendo uma população mista, incluindo uma baixa porcentagem de cepas patogênicas ou produtoras de toxinas. No entanto, evidências sugerem que quando os surtos ocorrem, um único clone patogênico de CP prolifera após uma série de eventos (que continuam a ser investigados) e migra com suas toxinas (por movimentos antiperistálticos) para as regiões superiores do intestino, onde ocorre o maior dano.

O CP é um patógeno oportunista que também pode causar intoxicação alimentar em humanos e enterotoxemia em outras espécies animais. No entanto, essas cepas de CP não são os mesmos tipos que causam doenças nos frangos. A EN em frangos é causada por CP do tipo G, previamente identificada como cepas do tipo A ou C que proliferam no intestino delgado e secretam uma ou mais exotoxinas. Segundo inúmeros relatos, as cepas de CP variam em virulência e na capacidade de causarem a doença. Inicialmente, uma α -toxina foi considerada a mais importante envolvida, mas recentemente foi encontrada outra toxina conhecida como NetB. Ambas as toxinas mostraram ter a capacidade de danificar a superfície epitelial do intestino, causando inflamação, ulceração e necrose (morte do tecido). Estudos sugerem que

cepas patogênicas de CP podem possuir outros fatores de virulência, como outras toxinas, bacteriocinas e enzimas hidrolíticas que lhes permitem aderir, formar biofilmes, colonizar, prosperar e desaparecer do sistema imunológico das aves. As infecções no fígado e as toxinas resultantes também podem causar hepatite aguda ou crônica que pode levar à morte ou à doença subclínica. Casos leves têm sido associados à posterior condenação total de carcaças na unidade de processamento devido às lesões hepáticas.

Sinais clínicos

A EN ocorre nas formas clínicas e subclínicas. A doença pode ocorrer em frangos de corte entre 2 e 5 semanas de idade, mas o início pode ser visto mais comumente entre 11 e 18 dias de idade. É previsível que ela segue as mudanças alimentares nas dietas na fase inicial e de crescimento. A forma clínica é geralmente curta, com aves doentes mostrando depressão, imobilidade, penas eriçadas e diarreia. As aves que mostram sinais clínicos morrem em poucas horas. As formas agudas são seguidas pelo aumento repentino nas perdas dos lotes (superiores a 0,2 % ao dia). Em casos graves, a perda pode chegar a até 1% ao dia sem tratamento. Durante os surtos suspeitos, as aves doentes e mortas devem ser retiradas imediatamente do aviário para reduzir a propagação da doença através do contato direto.

A EN subclínica é provavelmente a manifestação economicamente mais importante, pois pode persistir no lote sem ser detectada e não tratada. As infecções subclínicas impactam de forma negativa os principais indicadores de desempenho, como crescimento, Conversão Alimentar (CA) e uniformidade do lote. O custo da alimentação é de aproximadamente 65–75% do custo de produção dos frangos de corte e, portanto, ao reduzir o consumo de ração e o ganho de peso corporal e aumentar a CA, a doença pode ter um impacto severo na rentabilidade do sistema de produção de frangos de corte.

Lesões, diagnóstico e tratamento

É importante examinar as aves que foram submetidas à eutanásia ou mortas há pouco tempo para verificar se há lesões que tendem a ser menos óbvias. Torna-se mais difícil identificar quando os intestinos começam a se decompor. As lesões graves são encontradas principalmente no intestino delgado (na alça descendente do duodeno no jejuno e ocasionalmente no íleo) e no fígado. O intestino pode parecer congesto, inchado (inflado), frágil, conter gás e conteúdo entérico aquoso e fluido, marrom, com placas sanguinolentas, com um odor característico e desagradável (**Figura 1**). O revestimento intestinal pode parecer espesso com uma superfície granular (**Figura 2**) ou coberto por pseudomembranas diftéricas ásperas e de coloração acastanhada (**Figura 3**). Esporadicamente, os segmentos afetados do intestino delgado têm uma textura firme. Além disso, áreas multifocais de descoloração pálida ou amarelada (**Figura 4**) podem ser vistas no fígado, juntamente com uma vesícula biliar distendida. Ambos os lóbulos do fígado podem estar aumentados, descoloridos e firmes ao toque devido às lesões. Os rins são geralmente pálidos e muitas vezes aumentados com um padrão lobular.

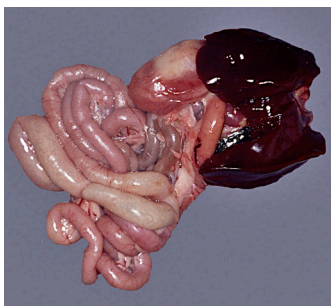


Figura 1. Lesões intestinais restritas ao jejuno e ao íleo, que parecem inchados (abaloado), frágeis, com paredes finas, contendo gás e fluido aquoso abundante.



Figura 2. Parede intestinal pode parecer espessa, com superfície rugosa, fina e áspera.



Figura 3. Revestimento intestinal espesso com superfície granular coberta por uma pseudomembrana diftérica acastanhada e áspera.

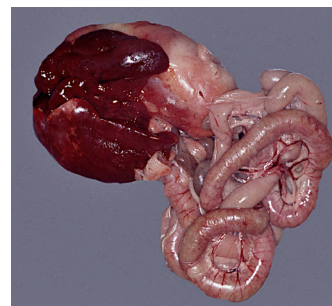


Figura 4. O intestino parece congesto e inchado. O fígado pode estar aumentado e ocasionalmente com áreas multifocais pálidas ou amareladas.

A enterite mucoide tem como característica ser subclínica e sem mortalidade significativa. Ocasionalmente, uma condição conhecida como colangiohepatite, caracterizada pela presença de fígados amarelados aumentados e firmes, pode ser encontrado no abatedouro. Essas lesões resultam da colonização do CP no tecido hepático e na vesícula biliar, sendo comumente encontradas nessas infecções subclínicas.

O diagnóstico presuntivo da EN baseia-se em lesões entéricas graves, que na raspagem do epitélio revelam grandes massas de bastonetes Gram-positivos. Os métodos de diagnóstico confirmatório incluem o exame histopatológico das lesões intestinais e o isolamento da CP em condições anaeróbicas com o uso de ágar sangue e outros meios de cultura diferenciais, com incubação a 37 °C (98 °F), seguida de um PCR para a tipagem do clostridium.

Ocasionalmente, a EN é diagnosticada em matrizes pesadas na fase de recria. Geralmente ocorre nos períodos de restrição alimentar, com dias alternados sem alimentação, por problemas de distribuição de ração e após casos de coccidiose. Áreas de edema e necrose no terço inferior do intestino podem ser seguidas ou combinadas com infecções de *Eimeria brunetti*.

Os tratamentos mais comuns utilizados via água de bebida, para tratar sinais clínicos de EN, são a penicilina, tetraciclina, lincomicina, tilosina ou bacitracina de zinco. A antibioticoterapia por 24 a 48 horas normalmente já apresenta resultados positivos, a não ser que ocorra outra doença simultaneamente com um desafio de coccidiose. Os lotes medicados não serão considerados com livres de antibiótico. Atualmente, e como aqui apresentado, os esforços atuais tem foco em boas práticas de manejo e uso de produtos alternativos aos antibióticos. No entanto, é importante considerar que em caso de EN clínica, os Médicos Veterinários devem prescrever a antibioticoterapia para proteger a saúde e o bem estar das aves doentes.

Fatores predisponentes

O *Clostridium perfringens* é o agente primário da enterite necrótica em frangos de corte. Estudos recentes têm mostrado que as cepas patogênicas podem alterar a microflora intestinal normal deslocando bactérias comensais (não patogênicas). Os mecanismos exatos e as propriedades moleculares que permitem que a CP multiplique seletivamente e produza danos precisam e continuam a ser investigados. No entanto, é amplamente aceito que o início e o desenvolvimento da doença é um processo complexo com uma série de predisponentes (**Figura 5**). Esses fatores parecem induzir um desequilíbrio da microflora intestinal (causando disbiose) e gerando condições favoráveis para que as cepas patogênicas de CP se multipliquem, expressando os seus fatores de virulência (exotoxinas e enzimas), despistando o sistema imunológico, causando danos intestinais e hepáticos. Os fatores predisponentes mais conhecidos estão resumidos na **Tabela 1** e discutidos abaixo.

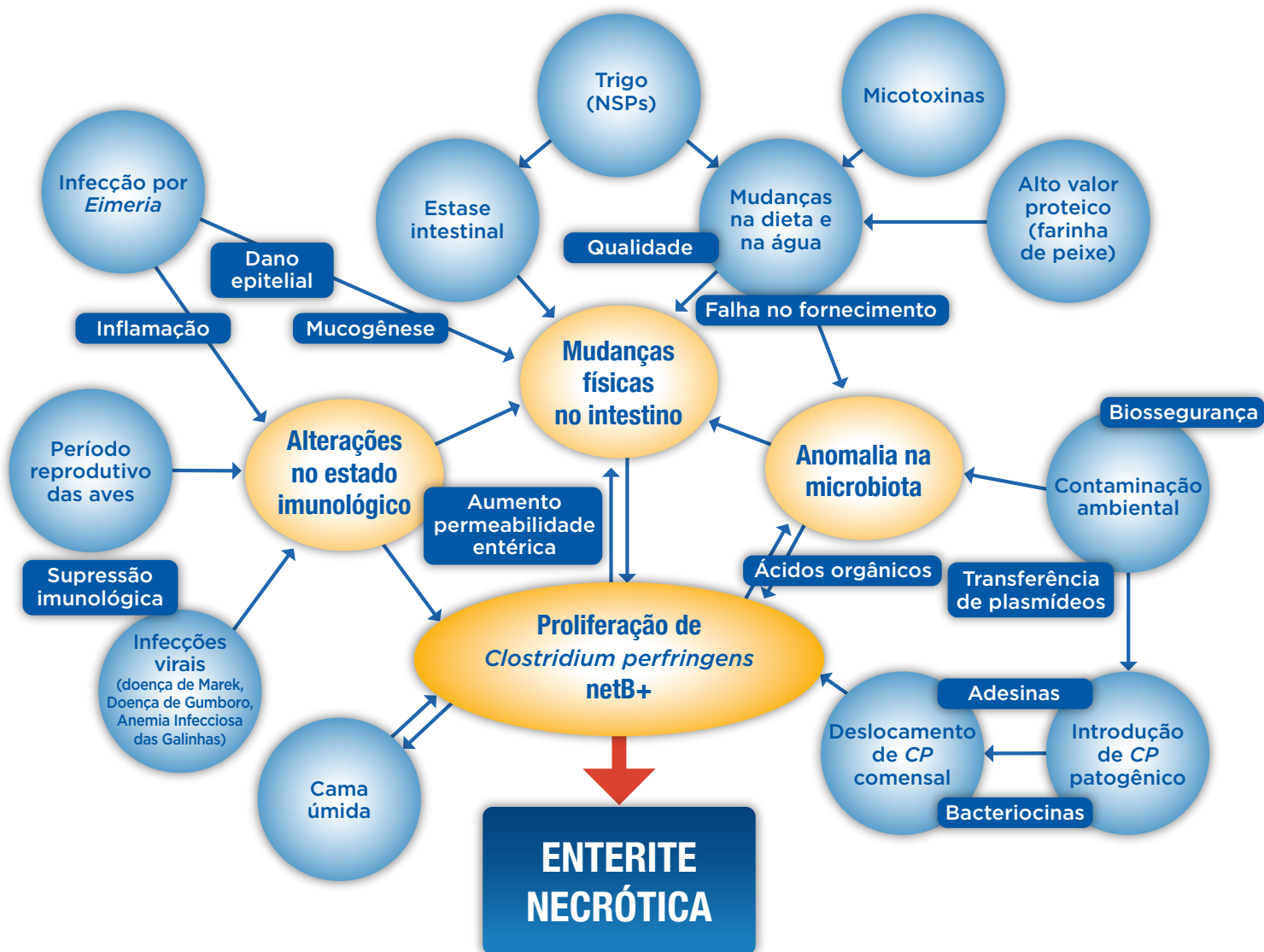


Figura 5. Resumo dos fatores predisponentes para o desenvolvimento da EN nos frangos. Esses fatores são mostrados em círculos, e os seus principais efeitos são mostrados em formas ovais. Os fatores importantes que podem acelerar os fatores predisponentes são mostrados nas pequenas caixas retangulares. MD = Doença de Marek, DG = Doença de Gumboro, IF = Anemia Infecciosa das Galinhas, PNA = Polissacarídeos Não Amiláceos.

Source: Moore R. J. (2016). Fatores de predisposição de enterite necrótica nos frangos de corte. *Patologia Aviária* 45:3, páginas 275-281. Reimpresso com permissão da Taylor & Francis Ltd.

Tabela 1. Principais fatores predisponentes associados a surtos de EN em frangos de corte ABF:

FATOR	PRINCIPAIS EFEITOS	COMENTÁRIOS
COCCIDIOSE	Danos ao epitélio intestinal, perda de proteínas plasmáticas, aumento da secreção de muco e desequilíbrio da microflora normal	As infecções causadas por <i>Eimeria maxima</i> e <i>Eimeria acervulina</i> são as mais comuns
<ul style="list-style-type: none"> • Proibição de anticoccidianos ionóforos (EUA) 	Coccidiose clínica e subclínica e resultam em danos intestinais	O controle com o uso de anticoccidianos químicos, com cuidadosa rotação dos produtos disponíveis
<ul style="list-style-type: none"> • Resistência aos anticoccidianos 	Coccidiose clínica e subclínica e resultam em danos intestinais	A gestão dos dados do desempenho zootécnico e o monitoramento da saúde entérica pelo grau de lesões e/ou contagem de oocistos ajudam a determinar a eficácia e/ou necessidade de rotação do anticoccidiano
<ul style="list-style-type: none"> • Vacinas vivas contra a coccidiose 	A reinfecção irregular e a exposição a uma alta dose de oocistos causam danos intestinais	A perfeita aplicação das vacinas e o manejo nas 3 primeiras semanas de idade são fundamentais para evitar efeitos adversos
IMUNOSSUPRESSÃO E ESTRESSE	Desuniformidade no desenvolvimento e função dos sistemas imune e digestivo. Alterações na microflora intestinal normal	Aumento do risco de EN devido ao aumento da suscetibilidade às doenças bacterianas
<ul style="list-style-type: none"> • Vírus que causam imunossupressão e/ou micotoxinas 	Danos no sistema imunológico e na barreira intestinal precocemente, aumentam a suscetibilidade e a gravidade das lesões de EN	Deve haver imunidade materna adequada e evitar a exposição precoce aos vírus imunossupressores e micotoxinas
<ul style="list-style-type: none"> • Alojamento com baixa temperatura, cama úmida, alta densidade, alterações na dieta e falta de ração 	As condições inadequadas de manejo têm efeitos prejudiciais no crescimento inicial no desenvolvimento intestinal e no estabelecimento de uma microflora normal	Aviários com manejo inadequado estão associados ao aumento de risco e/ou casos repetidos de EN durante a troca da ração inicial para a crescimento
COMPOSIÇÃO DA DIETA	Ingredientes naturais e específicos podem estimular o crescimento da CP e influenciar a incidência de EN	Ingredientes que criam condições favoráveis para que o CP patogênico se prolifere e produza toxinas
<ul style="list-style-type: none"> • Grãos de inverno, como trigo, centeio, cevada e aveia 	Altos níveis de polissacarídeos não amiláceos solúveis em água (PNA) aumentam a viscosidade da digesta	Redução na digestão e tempo de trânsito mais lento no intestino
<ul style="list-style-type: none"> • Dietas ricas em proteínas, proteínas animais 	Perfis de aminoácidos desbalanceados podem prejudicar a digestão, levando a proteína não digerida a parte inferior do intestino	Afeta de forma negativa a microflora intestinal e cria condições para que o CP patogênico se desenvolva
<ul style="list-style-type: none"> • Peixe, carne e farinhas de osso 	Altas concentrações de proteína crua, aminas biogênicas e gordura rancificada podem desbalancear a microflora intestinal	A qualidade comprometida desses ingredientes está associada aos episódios de EN
<ul style="list-style-type: none"> • Dieta com alto teor de finos 	Tempo reduzido da retenção de alimentos	Permite que a CP se desenvolva mais rapidamente

Coccidiose

A coccidiose continua a ser a causa mais comum de lesões entéricas em frangos de corte em todo o mundo, seguida da EN. Embora existam vários fatores capazes de danificar o epitélio do intestino (como os vírus entéricos, helmintos, micotoxinas, aminas biogênicas, gordura rancificada ou estresse), a principal causa é a coccidiose no duodeno e jejuno por *Eimeria maxima* e *Eimeria acervulina*. Danos causados por infecções por coccidiose podem ocorrer devido ao aumento da resistência a medicamentos ionóforos ou anticoccidianos químicos, ou após a vacinação com vacinas vivas contra a coccidiose.

Várias vacinas disponíveis comercialmente (oocistos esporulados vivos) são compostas de espécies de *Eimeria* não atenuadas ou ligeiramente atenuadas que devem invadir e se multiplicar no epitélio intestinal (são necessários 3 ciclos de infecção para uma imunidade consistente), o que causa algum grau de dano ao epitélio entérico. Esse efeito pode ser agravado pela administração ou ciclagem vacinal irregulares, podendo resultar em um número expressivo de aves não imunizadas, que posteriormente expostas a uma dose maior e mais prejudicial de oocistos vacinais vivos transmitidos das aves bem vacinadas para as mal vacinadas. Os danos ao epitélio intestinal causados por coccídeos selvagens ou vacinais resultam em perda de nutrientes (proteínas plasmáticas) e ao aumento da produção de muco (devido a uma resposta inflamatória induzida por células T), que se tornam um substrato rico para o CP proliferar, produzir toxinas, interromper ainda mais a microflora normal e estimular o desenvolvimento de EN (**Figura 6**). Por esses motivos, as espécies de coccídias, como *Eimeria maxima*, juntamente com as cepas patogênicas de CP, são utilizadas em modelos experimentais para induzir a EN e/ou avaliar a eficácia de antibióticos e produtos alternativos para controlar a doença.

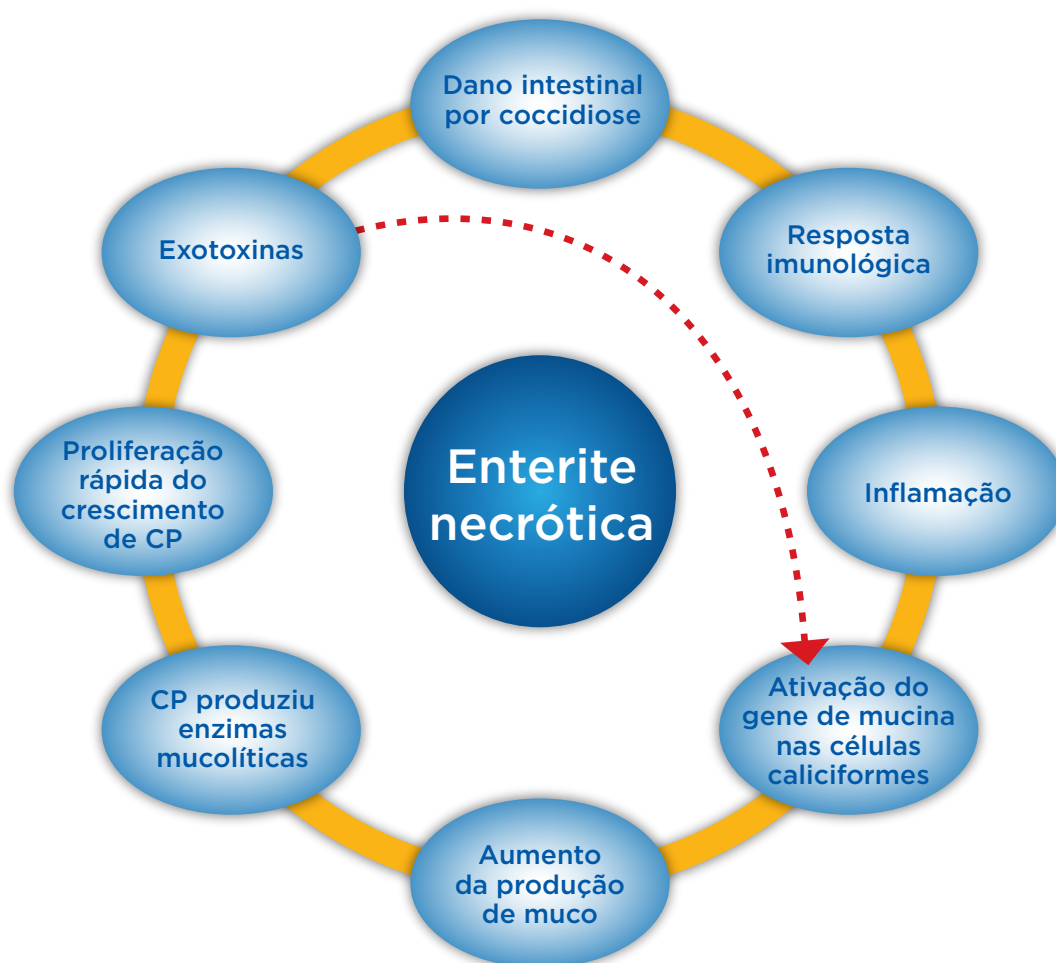


Figura 6. Ilustração hipotética de como uma infecção por coccidiose induz uma resposta mucogênica proporcionando uma vantagem de crescimento do *Clostridium perfringens* e levando à enterite necrótica.

Adaptação de: Collier, C.T., C.L. Hofacre, A.M. PayEN, D.B Anderson, P. Kaiser, R.I. Mackie e H.R. Gaskins (2008). A mucogênese induzida por coccídias promove o surgimento da enterite necrótica, permitindo o crescimento de *Clostridium perfringens*. *Imunologia Veterinária e Imunopatologia*, 122: 1-2, páginas 104-115.

Após a vacinação contra a coccidiose de spray de gota grossa ou gel no incubatório, há um pico na contagem de oocitos na cama 18 dias após a vacinação. Conforme o esperado, experiências de campo mostraram que os lotes de frangos de corte vacinados com vacina viva contra coccidiose e não alimentados com anticoccidianos correm maior risco de sofrerem de EN pouco antes do 18º dia de vida.

Os anticoccidianos do tipo ionóforo via ração (monensina, salinomina, lasalocida, narasina, maduramicina e semduramicina) foram, e continuam a ser ferramentas muito valiosas para controlar a coccidiose e reduzir o risco de EN graças à sua atividade anticlostridial adicional. Por imposição ou voluntariamente, os promotores de crescimentos foram retirados de uso na produção de frangos de corte na Comunidade Europeia. No entanto, os ionóforos ainda estão sendo usados. Apesar dos ionóforos apresentarem modo de ação diferente dos antibióticos e não serem usados em humanos, nos Estados Unidos (EUA), os princípios ativos dessa classe foram banidos dos sistemas de produção livres de antibióticos. Nos EUA a produção de frangos de corte sem o uso de antibióticos também são denominados de frangos “criados sem antibióticos” (*Raised Without Antibiotics - RWA*), frangos “sem nenhum antibiótico” (*No Antibiotic Ever - NAE*) ou ainda, frangos “livre de antibiótico” (*Antibiotic free - ABF*). Em geral, os relatos de campo demonstram que as operações que não utilizam ionóforos são mais suscetíveis a passar por surtos recorrentes de EN do que aquelas que usam ionóforos regularmente, desde que não exista resistência ao ionóforo utilizado.

Imunossupressão e estresse

A imunossupressão e o estresse causados pelo manejo e fatores infecciosos podem alterar a microflora intestinal das aves e aumentar o risco de desenvolver EN. Mudanças bruscas na composição dos alimentos ou transição de dietas de iniciais para crescimento estão frequentemente associadas à EN. O alojamento dos pintinhos com cama fria e baixa temperatura ambiental, assim como temperatura abaixo do previsto pela linhagem (mais comuns durante os meses de inverno) combinadas com a redução da ventilação e o aumento da umidade da cama nas primeiras semanas têm sido associadas a um forte aumento de surtos de EN e que normalmente estão relacionadas a granjas problemáticas já conhecidas. As experiências de campo demonstraram que a alta densidade de alojamento é um importante fator predisponente para surtos de EN, devido ao efeito prejudicial conhecido de bem estar animal e de qualidade intestinal. A infecção por vírus como da Doença de Marek, Anemia Infecciosa das Galinhas e da Doença de Gumboro prejudicam o sistema imune, reduzindo a resistência às infecções bacterianas intestinais, podendo levar a um aumento da severidade da EN.

Os estudos também mostraram aflatoxinas, as micotoxinas mais tóxicas conhecidas por diminuírem a função imunológica, e a EN pode interagir levando a uma piora no desempenho dos frangos de corte. A contaminação da ração com aflatoxinas fornecidas para lotes em ambiente com os fatores predisponentes para a EN aumentam a severidade das lesões entéricas e diminuem o consumo de ração, ganho de peso e pioram a conversão alimentar. As micotoxinas fusarium (desoxinivalenol ou fumonisinas) isoladas ou combinadas podem levar a uma fragilidade entérica, com aumento da permeabilidade intestinal, com redução na absorção de nutrientes e aumento de nutrientes na luz intestinal disponíveis para o desenvolvimento do CP.

Pintinhos de alta qualidade, com o manejo cuidadoso de incubação, processamento e transporte são essenciais para garantir a saúde inicial, com o desenvolvimento ideal do seu sistema imunológico e digestivo. O superaquecimento, desidratação ou resfriamento durante essas etapas podem ter efeitos prejudiciais na maturação do trato intestinal dos pintinhos e, por sua vez, reduzir a ingestão da ração e a absorção de nutrientes. A qualidade dos pintinhos é um importante fator predisponente e uma oportunidade fundamental para minimizar o risco de EN em todos os tipos de produção de frangos de corte.

Composição da dieta

A natureza e os componentes específicos da dieta são fatores importantes que podem estimular o desenvolvimento do CP e influenciar a incidência de EN. Dietas com grãos de inverno como trigo, centeio, aveia e cevada, com altos níveis de polissacarídeos não amiláceos digestíveis e solúveis em água (PNA) podem representar um risco maior de EN do que as dietas à base de milho. Esses efeitos estão possivelmente relacionados a diferenças na viscosidade do conteúdo gástrico, diminuição da digestibilidade e no tempo do percurso mais lento no intestino. Os PNA são compostos hidrofílicos que incentivam as aves a aumentar o seu consumo de água. O aumento da ingestão de água também leva a uma maior excreção de água, resultando em umidade adicional e deterioração das condições da cama. Além disso, o PNA também pode interagir com algumas proteínas da parede intestinal para aumentar a produção e secreção do muco, permitindo a adesão e proliferação das cepas patogênicas de CP.

Dietas ricas em proteína com perfis de aminoácidos desequilibrados resultam em excesso de aminoácidos no intestino grosso. A fermentação desse excesso de proteína ou aminoácidos pode produzir fenóis, fenóis, tióis, aminas, amônia, indóis e aumentar o pH do intestino grosso, impactando o perfil da microflora e criando condições favoráveis para a proliferação de patógenos entéricos como a CP. As proteínas de origem animal, podem conter concentrações relativamente altas de proteínas pouco digestíveis, que podem servir como substrato para o CP. As dietas à base de peixes, carnes e ossos têm sido relatadas, particularmente quando a qualidade é comprometida (devido à presença de aminas biogênicas e gordura de baixa qualidade), levando a surtos da doença. A farinha de peixe é conhecida como uma fonte relativamente rica de zinco, glicina e metionina. O zinco aumenta a produção de α -toxina e protege-a contra os efeitos da tripsina, enquanto a glicina parece estimular o desenvolvimento da CP. As fontes de proteína animal (farinha de peixe, carne e farinha de osso) também têm sido associadas com altas concentrações de episódios de CP e EN em frangos de corte e reprodutoras.

As fontes de gordura animal de má qualidade também podem aumentar a incidência de EN, e esse é o motivo para escolher o óleo vegetal nas dietas atuais dos frangos de corte. As gorduras rancificadas (alto teor de radicais livres gerados pela oxidação) diminuem a palatabilidade e reduzem a utilização de nutrientes reagindo com proteínas, lipídios e vitaminas solúveis em gordura. Além disso, os radicais livres podem causar inflamação intestinal e levar a uma piora na absorção. A formulação de menor custo (uso de ingredientes de baixa qualidade/preço), as mudanças frequentes na formulação, a alta variabilidade em produtos alternativos, as aminas biogênicas, as gorduras rancificadas e os farelos de soja mal processados podem aumentar o risco de surtos de EN.

Os estudos revelaram o uso de DDGS (“*Dried Distillers Grains*” - coprodutos originados no processamento do milho para obtenção de etanol) em altos níveis, maiores que 15%, podem aumentar a severidade dos casos de EN. O excesso de cálcio na dieta também é reconhecido por ser importante para promover a EN, mas o mecanismo é desconhecido. Outros fatores menos importantes associados à incidência de EN incluem as lectinas, taninos, inibidores de tripsina (presentes no farelo de soja) e micotoxinas, que sozinhas ou em combinação podem impactar a digestibilidade, irritação tecidual, alteração da microflora intestinal e na pior absorção de nutrientes.

A forma física da ração também é importante, já que as dietas com muitos finos são um fator de risco, principalmente quando grãos de inverno são usados. A ração com partículas grossas estimula a função gástrica (secreção de ácido clorídrico) e o tempo de retenção da ração no proventrículo e na moela. Ao contrário, a ração fina reduz o tempo de retenção da ração e permite que o CP se desenvolva mais rapidamente do que a ração com partículas grossas.

Estratégia de Controle Integrado

Com base no conhecimento atual, é evidente que a prevenção da enterite necrótica clínica e subclínica deve evitar qualquer dano na mucosa entérica, que a proliferação de CP patogênica seja prevenida e o estabelecimento de uma microflora intestinal saudável seja incentivado e preservado. Essas metas provavelmente serão alcançadas por uma estratégia de gestão integrada que considera os fatores de risco mais importantes e conhecidos para evitar a criação das condições que levam à propagação das cepas patogênicas de CP e ao início da doença.

Controle da coccidiose

A prevenção e o controle da coccidiose é o principal fator na redução do risco de EN. A rotação dos anticoccidianos (para preservar a sua eficácia) ou a rotação entre os anticoccidianos associados ao programa vacinal contra coccidiose, observando os desafios regionais e a sazonalidade, devem ser considerados a fim de maximizar o controle da coccidiose e reduzir a incidência de surtos de EN. A aplicação da vacina viva contra a coccidiose de forma consistente (para garantir a dose e cobertura ótima), seguida de um manejo de ambiência no alojamento e nas primeiras 3 semanas de vida (para garantir a ciclagem vacinal adequada) são reconhecidas com críticas para evitar possíveis efeitos adversos e predisposição dos lotes para a enterite necrótica. A vacinação contra a coccidiose é usada por algumas empresas com produção durante o ano todo. Outras empresas vacinam durante os períodos de verão

e outono, mas utilizam anticoccidianos não ionóforos (decoquinato, nicarbazina, zoalene, amprólio) durante os meses de inverno (com umidade mais elevada e temperaturas mais baixas). Algumas operações observam benefícios com o uso das vacinas vivas contra a coccidiose, seguidas da administração via ração de um anticoccidiano não ionóforo, como o decoquinato, robenidina ou zoalene entre 14–30 dias de idade. Esta abordagem é considerada um "bio-shuttle" e pode resultar em menos casos de EN após a vacinação. O sucesso deste método depende da consolidação da imunidade contra a coccidiose e, portanto, é importante não administrar o anticoccidiano muito cedo (permitindo um e meio a dois ciclos dos oocistos de coccídeos vacinais). Assim, essa estratégia pode fazer parte de um programa de rotação.

Quando a vacinação contra a coccidiose faz parte de uma estratégia preventiva, é fundamental garantir a viabilidade vacinal, o manejo e a umidade da cama suficiente para alcançar a máxima cobertura e o ciclo uniforme com a imunização do lote. Se a cama estiver muito seca e a taxa de esporulação dos oocistos da vacina será baixa, atrasando ou alterando a ciclagem de oocistos no aviário. O atraso no ciclo pode fazer com que algumas aves permaneçam sem proteção (não expostas), enquanto outras começam a liberar oocistos de um segundo ciclo de vida. Como resultado, as aves sem proteção podem ingerir e permanecer expostas a uma alta dose de oocistos vacinais ou mesmo oocistos das cepas de campo que levam a danos intestinais e a coccidiose clínica. A densidade das aves é outro fator importante para garantir um ambiente equilibrado que possibilitará que o ciclo de oocistos de vacinas vivas seja adequado. Em geral, as vacinas vivas não atenuadas precisam de 0,5 pés quadrados/ave ou 21 aves/metro quadrado nos primeiros sete dias. Após a primeira semana, as aves devem ter mais espaço (pelo menos 0,65 pés quadrados/ave ou 16,5 aves por metro quadrado). Para garantir a correta distribuição dos oocistos, com esporulação e recontaminação das aves para o 2o ciclo, é importante mantê-las em uma área mais restrita, não abrindo todo espaço do aviário, por pelo menos até 10 a 12 dias de idade. Em muitas operações o procedimento adotado é o uso de meio aviário como área de aquecimento e mantendo as aves nessa área por pelo menos 10 dias de idade, com temperatura, umidade e ventilação adequadas (ver Nota abaixo).

Ajustes via ração, manejo e produtos alternativos

Balancear a composição das dietas de frangos de corte, com uma cuidadosa seleção dos ingredientes, assim como o manejo de fornecimento do alimento no campo, são os próximos componentes mais importantes e econômicos na estratégia de prevenção da EN. Os objetivos são evitar a irritação do intestino, a produção de muco, com uma digestão e absorção prejudicadas, levando a um excesso de nutrientes não digeridos na parte inferior do intestino. A suplementação de enzimas (como a xilanase) para dietas com trigo, cevada, aveia e centeio ajuda a reduzir a quantidade de carboidratos não digeríveis e a viscosidade da dieta. Além disso, estudos têm demonstrado que a suplementação na dieta frangos de corte jovens com selênio ou zinco orgânico pode ser benéfica para reduzir a consequência negativa da EN. Deve-se considerar o manejo de fornecimento ração na granja, com fácil acesso, espaço correto e distribuição adequada dos comedouros. A falta de ração nos comedouros deve ser evitada e um correto manejo de luz deve ser realizado. Os lotes que experimentam períodos prolongados no escuro e sem alimentação parecem correr mais risco de surtos de EN.

Produtos alternativos, aditivos alimentares compostos por microrganismos benéficos (probióticos) para colonizar e/ou equilibrar a microflora intestinal e evitar perturbações que possam predispor as aves à EN, estão se tornando cada vez mais populares. Os probióticos ou microrganismos para uso via ração ("direct-feed microbials" - DFM) contendo *Bacillus subtilis* e *Bacillus licheniformis* têm mostrado a redução os graus das lesões de EN e a mortalidade em comparação com as aves tratadas com virginiamicina. Diferentes espécies de *Lactobacillus spp.* foram capazes de reduzir a contagem de CP e os graus das lesões de EN ao modularem algumas respostas imunológicas.

NOTA: Pode haver casos em que as recomendações de manejo dos autores sejam diferentes da recomendada pela Aviagen. Para obter mais informações sobre as densidades populacionais recomendadas e o controle da coccidiose da Aviagen, consulte o *Manual de Manejo de Frangos de Corte da Aviagen* e o *Controle de Coccidiose em Frangos de Corte com o Uso de Vacinas*. A densidade de alojamento e nas primeiras semanas pode precisar ser ajustada com base nas condições gerais de alojamento, da granja e da época do ano. O monitoramento contínuo do desempenho do lote, os exames de rotina do grau das lesões de coccidiose e as avaliações da contagem de oocistos podem ajudar a avaliar a eficácia de um programa de controle das doenças.

Em geral, os probióticos ou DFM visam aumentar a população de bactérias intestinais benéficas (*Lactobacillus spp.*, *Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* e *Enterobacter spp.*) que irão:

- Reduzir a concentração de patógenos entéricos por exclusão competitiva ou produção de proteínas (bacteriocinas) que inibem o crescimento de bactérias patogênicas.
- Melhorar o processo digestivo com maior atividade enzimática.
- Melhorar a ingestão de ração e a absorção de nutrientes.
- Reduzir a produção de amônia.
- Neutralizar as enterotoxinas.
- Melhorar as funções imunológicas.
- Reduzir as respostas inflamatórias.
- Produzir produtos benéficos de fermentação, como ácidos graxos voláteis.

Os probióticos têm sido usados sozinhos ou em combinação com ácidos orgânicos (fórmico, propiônico, sórbico e butírico) para promover um ambiente intestinal ácido que pode ajudar a melhorar os seus efeitos benéficos. Evidências crescentes foram publicadas sobre os benefícios da administração via ração de butirato de sódio microencapsulado na alimentação para proteger a o epitélio intestinal e reduzir os danos causados pela EN em granjas com histórico de surtos. No entanto, pesquisas e experiências de campo com vários produtos alternativos têm relatado resultados incompatíveis quando usados para controlar episódios de EN. A variação dos resultados pode ser devido a diferentes condições ambientais, ao impacto de fatores específicos de predisposição e à virulência das cepas de CP em uma determinada operação. A administração oral da microflora indefinida de frangos adultos saudáveis, conhecidos como produtos de exclusão competitiva (EC), tem mostrado em condições experimentais e de campo que reduzem a contagem de CP no intestino, os graus das lesões de EN, a mortalidade e as perdas de desempenho.

Outros produtos alternativos, incluindo produtos de extração da parede celular de levedura contendo mananoligossacarídeos (MOS) ou β -glucanos, mostraram potencial para reduzir os efeitos clínicos e a gravidade das lesões causadas pela EN devido aos seus efeitos antiinflamatórios, à promoção da secreção da imunoglobulina e à produção de Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC). Numerosos extratos vegetais (fitogênicos) conhecidos por terem vários ingredientes antibacterianos, como taninos e Óleos Essenciais (OE), também podem ser considerados alternativas ao uso de antibióticos. Plantas ricas em tanino, como muscadina, castanha portuguesa, bagaço de uva, semente de uva, uva e quebracho contêm ativos (compostos fenólicos e flavonoides) que podem ter atividade antibacteriana contra vários patógenos entéricos. Produtos à base de uva, castanha portuguesa e quebracho têm *atividades antibacterianas in vitro* e antitoxinas contra CP, e estudos *in vivo* confirmaram a sua capacidade de reduzir a contagem de CP e a gravidade das lesões em frangos de corte inoculados com coccídias e CP. A capacidade de alguns taninos de reduzir cargas bacterianas na cama após sua excreção fecal pode ser uma ferramenta valiosa para reduzir a probabilidade de reinfecção por CP. Os óleos essenciais e os seus compostos (timol, carvacrol, eugenol e citronelol) mostraram atividade antibacteriana contra CP e alguns possíveis efeitos moduladores na microflora intestinal e nas funções digestivas. Embora os taninos e os óleos essenciais pareçam ser possíveis alternativas, mais estudos são necessários para entender o seu modo de ação na microflora intestinal para garantir a dosagem adequada, estabilidade e a consistência de resultados.

Há uma riqueza de opções alternativas para uso via ração que demonstraram benefícios, mas ainda não é possível sugerir um único produto ou uma estratégia ideal para proteger a saúde intestinal e prevenir de forma consistente a enterite necrótica. No entanto, existe a disponibilidade de produtos com potencial promissor que podem ser usados de forma isolada ou em associação, buscando a sinergia de ativos, para auxiliar no controle do desenvolvimento excessivo do CP patogênico, assim como proporcionar a manutenção de uma microflora intestinal saudável. Qualquer combinação de produtos (ou seja, uma exclusão competitiva ou probiótico em combinação com um ácido orgânico e outro aditivo alimentar, como levedura e/ou extrato vegetal) deve mostrar benefícios mensuráveis na prevenção, desempenho e custo-efetividade da EN em condições comerciais. Além disso, será importante considerar que o CP e outros patógenos entéricos são microrganismos altamente adaptáveis. Portanto, pode ser necessário usar esses produtos criteriosamente, pois as cepas resistentes podem evoluir.

Qualidade dos pintinhos, incubação e manejo dos aviários

A qualidade dos pintinhos é um termo amplo que abrange o tamanho ideal, peso, saúde, viabilidade e desempenho durante os primeiros dias de vida. Em geral, os seguintes fatores estão associados à qualidade dos pintinhos:

- Saúde e nutrição das reprodutoras
- Qualidade da casca do ovo, desinfecção correta e a baixa contaminação dos ovos
- Armazenamento de ovos, eclosão e práticas de incubação recomendadas
- Perfeita higienização do incubatório
- Manejo, transporte e entrega dos pintinhos corretos

Garantir a produção e o fornecimento contínuo de pintinhos de qualidade é de extrema importância para apoiar os programas da ABF e reduzir o risco de EN nos frangos de corte. Além disso, os níveis adequados de imunidade materna, a prevenção da imunossupressão e do manejo ou estresses ambientais são fundamentais para manter a saúde dos frangos de corte, favorecendo o desenvolvimento ideal dos sistemas digestivos e imunológicos das aves.

Boa incubação e condições favoráveis para o crescimento inicial são fundamentais para garantir alimentação e o consumo constante de água, crescimento ideal, desenvolvimento intestinal e redução da incidência de EN durante as primeiras quatro semanas de vida (janela da EN). Durante os últimos anos, algumas práticas que ganharam popularidade para garantir a qualidade de alojamento e o manejo ambiental nas primeiras semanas:

- Termômetros infravermelhos utilizados para monitorar temperaturas uniformes da cama (28–30 °C/ 82–86 °F, umidade relativa em 60–70%) antes dos pintinhos serem alojados. Termômetros de ouvido digital para medir as temperaturas de cloaca (39,4–40,5 °C ou 103–105 °F) para avaliar as condições de eclosão, transporte e incubação.
- As luzes de LED ao longo dos bebedouros nipple e comedouros usados para atrair os pintinhos para se alimentarem e beberem água.
- Limpar os canos de água e os bebedores para remover o biofilme (onde as CP podem persistir e ter proteção contra a maioria dos desinfetantes e antimicrobianos) durante o intervalo sanitário.
- Uso do papel com ração no alojamento dos pintinhos para estimular a rápida ingestão de alimento, garantindo um bom desenvolvimento inicial.
- Verificar o “papo cheio”, que é uma maneira prática de avaliar a qualidade e a uniformidade das práticas de aquecimento, ventilação e alimentação (preferivelmente 95% por 24 horas após o alojamento).
- O uso de produtos alternativos, se mostrando eficazes na promoção do desenvolvimento normal da flora intestinal e na redução da incidência de EN nos sistemas de produção da ABF. Algumas empresas têm observado os benefícios ao administrarem um produto probiótico ou CE no incubatório e acidificar a água potável (pH 4–6) durante os primeiros 7–10 dias de vida.

A profundidade adequada da cama com bom material de absorção é indispensável. A umidade da cama superior a 35% está relacionada com os fatores de alto risco para a boa saúde e bem-estar das aves. Obtém-se a cama mais seca através do uso de ventiladores de circulação e através do manejo adequado dos bebedouros (prevenção de vazamentos). Em aviários com piso de chão batido, onde surtos anteriores foram associados às contagens elevadas de esporos no solo, a limpeza minuciosa do aviário e a desinfecção seguida da adição de NaCl (0,292–0,366 kg/m² ou 60–75 lb/1000 ft²) podem ser úteis para evitar o reaparecimento da doença. O ideal é que as operações com cama reutilizada tenham um tempo mínimo de inatividade de 14 a 18 dias entre os lotes. Durante o tempo de inatividade, as práticas de manejo da cama, como a retirada das crostas ou cascão, queima das penas, enleiramento (compostagem interna) e outros manejos de cama para reduzir a carga microbiana e/ou diminuir o pH (promover um ambiente ácido) são frequentemente usadas para inibir o crescimento e a persistência de vários patógenos entéricos, incluindo a CP. Experiências nos EUA têm mostrado que a EN ocorre com menos frequência em lotes de frangos de corte com cama reutilizada, sugerindo que a exposição precoce a um pequeno número de CP e microflora intestinal benéfica pode ajudar a reduzir o risco de EN. No entanto, também se sabe que em algumas granjas, os isolados de CP são extremamente patogênicos e podem causar surtos graves mesmo na ausência de coccidiose ou outros fatores predisponentes. Portanto, após os surtos graves de EN, e como os esporos de CP são altamente resistentes, recomenda-se remover a cama e realizar os procedimentos completos de limpeza e desinfecção do aviário.

Opções de controle futuro

Pesquisas futuras podem explicar melhor os mecanismos específicos que incentivam a proliferação de cepas patogênicas de CP e identificar ainda mais fatores de virulência que podem ser alvo de produtos alternativos e/ou estratégias combinadas. Além disso, uma maior compreensão dos produtos alternativos e o seu modo de ação pode desenvolver medidas específicas e preventivas. Esse conhecimento ajudará a melhorar ações de prevenção e as estratégias de intervenção no processo. Finalmente, identificar os biomarcadores específicos e desenvolver ferramentas de diagnóstico que possam ajudar a monitorar a saúde intestinal, permitir a detecção precoce dos lotes em risco e até mesmo diferenciar a coccidiose da EN. Isso seria muito útil para determinar as ações corretivas adequadas e garantir a saúde e o bem-estar das aves.

A pesquisa para desenvolvimento de vacinas e o seu uso, continua desenvolvendo alternativas capazes de induzir imunidade precoce contra o *Clostridium perfringens*. As vacinas podem ser uma ferramenta ainda mais importante se produtos recombinantes forem desenvolvidos e puderem ser facilmente administrados para proteger o epitélio intestinal contra os fatores críticos de virulência. Recentemente, uma vacina viva recombinante atenuada, a *Salmonella Typhimurium* (VRAS), expressando genes do CP, codificada para exotoxinas alfa-toxina e net-beta foi desenvolvida e licenciada nos EUA para a sua administração no incubatório. Essa vacina contra a salmonela foi desenvolvida para colonizar tecidos linfoides, e depois de se replicarem algumas vezes nas aves, são submetidos à lise celular programada, facilitando a liberação de antígenos e prevenindo a propagação da cepa da vacina no ambiente. Experimentalmente, a administração oral dessa vacina recombinante em pintinhos gerou uma resposta imune de mucosa significativa (produzindo anticorpos de imunoglobulina (Ig) A, Ig G e Ig M) que protegeu contra os sinais clínicos e efeitos adversos da inoculação do CP. No momento redação deste artigo, encontram-se em andamento estudos de campo avaliando a proteção e compatibilidade desta vacina com outras vacinas e produtos alternativos.

Resumo

- A enterite necrótica é uma enterotoxemia complexa e multifatorial nos frangos de corte, causada por cepas de *Clostridium perfringens* que possuem fatores de virulência e produzem exotoxinas que danificam o revestimento do intestino delgado e do fígado.
- A EN é uma das doenças em frangos de corte que leva a perdas financeiras muito importantes em todo mundo, devido aos efeitos subclínicos e clínicos sobre a saúde e desempenho das aves.
- A incidência de EN aumentou após a crescente tendência de produção de frangos de corte livres de antibióticos.
- Vários fatores de predisposição podem ajudar a criar condições que levem à proliferação de cepas patogênicas de CP e ao surgimento de surtos de EN.
- Uma estratégia integrada de prevenção baseia-se em informações atuais sobre os fatores de predisposição e como evitar os seus efeitos nocivos na saúde intestinal, microflora intestinal, digestão e absorção de nutrientes.
- O controle da coccidiose e a prevenção de outros fatores capazes de causar danos intestinais, interrupções da microflora intestinal e processos digestivos e de absorção são fundamentais na prevenção dessa doença.
- A partir de hoje, é improvável que um único produto ou estratégia alternativa substitua a AGP e elimine o risco de EN no sistema de produção ABF.
- Os produtos alternativos usados como aditivos alimentares estão sendo cada vez mais utilizados sozinhos ou em combinação para promover a saúde intestinal, prevenir desequilíbrio na microflora intestinal e reduzir o estabelecimento e a proliferação de patógenos entéricos como a CP.
- Pesquisas contínuas para determinar os mecanismos e os fatores de virulência pelos quais a CP causa a EN, uma maior compreensão das interações e o desenvolvimento de produtos alternativos e vacinas recombinantes, gerarão o conhecimento necessário para melhorar as estratégias atuais de prevenção.

Referências

Abdul-Aziz, T., e H. J. Barnes (2018). Enterite necrótica, em: Patologia grave das doenças aviárias. American Association of Avian Pathologists Inc., páginas 50-52.

Applegate T., e C. Bortoluzzi (2018). Modificações nutricionais para diminuir os riscos de enterite necrótica. 2ª Conferência Internacional de Enterite Necrótica. Associação Americana de Patologistas Aviários. Denver, Colorado.

Archambault M. (2018). Biofilme de *Clostridium perfringens*. 2ª Conferência Internacional de Enterite Necrótica. Associação Americana de Patologistas Aviários. Denver, Colorado.

Bangoura B., A. A. Alnassan, M. Lendner, A. A. Shehat, M. Krüger, e A. Dauschies (2014). Eficácia de uma vacina viva anticoccidiana na prevenção da enterite necrótica em frangos. Parasitologia Experimental 145: Out., páginas 125-134.

Caly D. L., R. D'Inca, E. Auclair, e D. Drider (2015). Alternativas para antibióticos para prevenir enterite necrótica em frangos de corte: Perspectiva de um microbiologista. Fronteiras da Microbiologia 6: Dez., páginas 1-12.

Collier C. T., C. L. Hofacre, A. M. Payne, D. B Anderson, P. Kaiser, R. I. Mackie, e H. R. Gaskins (2008). A mucogênese induzida por coccídias promove o surgimento da enterite necrótica, permitindo o crescimento de *Clostridium perfringens*. Imunologia Veterinária e Imunopatologia 122: 1-2, páginas 104-115.

Cravens R. L., G. R. Gross, F. Chi, E. D. De Boer, S. W. Davis, S. M. Hendrix, J. A. Richardson, e S. L. Johnston (2013). Os efeitos da enterite necrótica, a aflatoxina B1 e virginiamicina no desempenho produtivo, graus de lesões de enterite necrótica e mortalidade em frangos de corte jovens. Ciência Aviária 92, páginas 1997-2004.

Da Costa M., K. Cookson, S. Davis, S. Hendrix, J. Schaeffer, e J. Dickson (2017). Efeitos de vários anticoccidianos como alternativas de biotransporte para frangos de corte na inoculação da de enterite necrosado. Fórum Científico Internacional de Aves. Atlanta, Georgia.

Diaz-Carrasco J. M., L. M. Redondo, E. A. Redondo, J. E. Dominguez, A. P. Chacana, e M. E. Fernandez Miyakawa (2016). Uso de extratos vegetais como forma eficaz de controlar o *Clostridium perfringens* que foi induzido na enterite necrótica nas aves. BioMed Research International, artigo ID 3278359.

Hernandez-Patlan D., B. Solis-Cruz, K. Patrin Pontin, X. Hernandez-Velasco, R. Merino-Guzman, B. Adhikari, R. López-Arellano, Y. M. Kwon, B. M. Hargis, M. A. Arreguin-Nava, G. Tellez-Isaias, e J. D. Latorre (2019). O impacto do bacilo alimentado diretamente com micróbios no desempenho de crescimento, integridade da barreira intestinal, lesões de enterite necrótica e microbiota ileal em frangos de corte através do uso de um modelo de desafio laboratorial. Fronteiras da Medicina Veterinária 6: Abr., páginas 1-11.

Hofacre C. L., J.A. Smith., e G. F Mathis (2018). Uma visão otimista sobre como limitar a enterite necrótica e manter a saúde e o desempenho do intestino dos frangos de corte no desempenho do marketing atual, segurança alimentar e clima regulatório. Ciência Aviária 97: páginas 1929-1933.

Hofacre C. L. (2020). Desenvolvimento de uma vacina administrada em massa para prevenir a enterite necrótica nos frangos de corte. Associação Americana de Patologistas Aviários. Encontro virtual.

Jiang Y., H. Mo, C. Willingham, S. Wang, J. Park, W. Kong, K.L. Roland, e R. Curtis III (2015). Proteção contra a enterite necrótica nos frangos de corte através de vacinas regulamentadas de lysis Salmonella. Doenças Aviárias 59:475-485.

Moore R. J. (2016). Fatores de predisposição de enterite necrótica nos frangos de corte. *Patologia Aviária* 45:3, páginas 275-281.

M'Sadeq S.A., S. Wu, R. A. Swick, e M. Choct (2015). Para o controle da enterite necrótica em frangos de corte com a eliminação gradual dos antibióticos nos alimentos para animais em todo o mundo. *Nutrição Animal* 1:1, páginas 1-11.

Paiva D., e A. McElroy (2014). Enterite necrótica: Aplicações para a indústria avícola. *Revista de Pesquisa Aplicada em Aves* 23: páginas 557-566.

Prescott J. F., V. R. Parreira, I. M. Gohari, D. Lepp, e J. Gong (2016). Patogênese da enterite necrótica em frangos: O que sabemos e o que precisamos saber: uma análise. *Patologia Aviária* 45: páginas 288-294.

Ross Tech (1999). Enterite necrótica e condições associadas em frangos de corte. Ross Breeders Limited.

Smith J.A. (2018). Entendendo a patogênese da enterite necrótica causada por *Clostridium perfringens*. 2ª Conferência Internacional de Enterite Necrótica. Associação Americana de Patologistas Aviários. Denver, Colorado.

Song B., H. Li, Y. Wu, W. Zhen, Z. Wang, Z. Xia, e Y. Guo (2017). Efeito da suplementação dietética de butirato de sódio microencapsulado no desempenho de crescimento e função da barreira intestinal dos frangos de corte infectados com enterite necrótica. *Zootecnia e Tecnologia* 232: Out., páginas 6-15.

Timbermont L., F. Haesebrouck, R. Ducatelle, e F. Van Immerseel (2011). Enterite necrótica em frangos de corte: uma revisão atualizada sobre a patogênese, *Patologia Aviária* 40:4 páginas 341-347.

Tsiouris V. I. Georgopoulou, C. Batzios, N. Pappaioannou, R. Ducatelle, e P. Fortomaris (2015). Alta densidade populacional como fator de predisposição para a enterite necrótica em filhotes de frangos de corte. *Patologia Aviária* 44:2, páginas 59-66.

Van Immerseel F., E. Dierick, J. Derix, L. Van Damme, M. Husta, E. Goossens, e R. Ducatelle (2018). Controle da ameaça de enterite necrótica sem antibióticos, uma experiência europeia. 2ª Conferência Internacional de Enterite Necrótica. Associação Americana de Patologistas Aviários. Denver, Colorado.

Van Immerseel F., J. De Buck, F. Pasmans, G. Huyghebaert, F. Haesebrouck, e R. Ducatelle. (2004). *Clostridium perfringens* em aves: uma ameaça emergente para a saúde animal e pública. *Patologia Aviária* 33: 6, páginas 537-549.

Wade B., e A. L. Keyburn (2015). O verdadeiro custo da enterite necrótica. *Avicultura Mundial* 31, páginas 16-17.

Xu S., S. Lee, H. S. Lillehoj, Y. H. Hong, e D. Bravo (2017). Efeitos do selênio dietético na resposta do hospedeiro à enterite necrótica em frangos de corte jovens. *Pesquisa em Ciência Veterinária* 98: Fev., páginas 66-73.

Xue G., W. Shu-Biao, M. Choct, e R.A. Swick (2017). Efeitos da levedura no desempenho do crescimento, respostas imunológicas e concentrações intestinais de ácidos graxos de cadeia curta de frangos de corte em um modelo necrótico experimental. *Nutrição Animal* 3: páginas 399-405.

Williams R. B. (2005). Coccidiose intercorrente e enterite necrótica nos frangos: manejo racional e integrado da doença através da manutenção da integridade intestinal. *Patologia Aviária* 34:3, páginas 159-180.



www.aviagen.com

Política de Privacidade: a Aviagen® coleta dados para comunicar e fornecer informações sobre nossos produtos e nossas atividades comerciais de forma eficaz. Estes dados podem incluir seu endereço de e-mail, nome, endereço comercial e número de telefone. Para ler nossa política de privacidade na íntegra, acesse Aviagen.com.

A Aviagen e o logotipo da Aviagen são marcas registradas da Aviagen nos EUA e em outros países. Todas as outras marcas são registradas por seus respectivos proprietários.

©2022 Aviagen.