

BOLETIM DO CRIADOURO CAVIÚNAS

Nº 22 ABRIL DE 2007

REDATOR: Dr. JOSÉ CARLOS PEREIRA

RUA JOAQUIM DO PRADO, 49, CRUZEIRO, SP. TELEFAX 012 31443590

dr.josecarlos2000@uol.com.br

PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS

**"Deixe que a alimentação seja o seu remédio e o remédio a sua alimentação".
(Hipócrates)**

HISTÓRICO

Dizem ser frase de Hipócrates, o pai da medicina. Não sei, mas reflete a situação dos probióticos, prebióticos e simbióticos.

Vamos lá. Diariamente, em todo o mundo, uma quantidade enorme de manteiga era e é retirada do leite e deixa como produto residual o líquido chamado leitelho. Após a fermentação, com bacilos acidófilos, e a retirada da manteiga resta o leitelho.

O leitelho difere do leite de vaca in natura por ter menos gordura, um pouco menos de lactose, por estar a caseína finamente coagulada e por conter ácido láctico. Era jogado fora pois o consideravam muito pobre para ser usado na alimentação.

Da Holanda, de grande desenvolvimento da indústria de produtos lácteos, partiu a idéia do uso do leitelho na alimentação do lactente tendo Ballot (1865) entre os seus líderes. Em 1793, o médico sueco Nils Rosen von Rosenstein, mostrou o valor do leitelho no tratamento da diarreia, mas, somente em 1902, os trabalhos do holandês Teixeira de Mattos (isso mesmo, amigos) conseguiram notabilizar o leitelho nos centros científicos.

Na acidificação do leite buscava-se algumas vantagens: precipitação da caseína em flocos muito finos e redução do poder tampão do leite de vaca (por conter muitas substâncias neutralizantes, os tampões, o leite de vaca consome grande quantidade de ácidos exigindo esforço metabólico muito maior).

E assim a acidificação do leite foi caminhando pela história da medicina. W. McKim Marriot, um dos pilares da moderna pediatria norte-americana, um dos escritores do clássico In Infant Nutrition, usava o ácido láctico para a acidificação do leite integral conseguindo produto muito mais nutritivo do que o desnatado leitelho. E outros pesquisadores foram dando as suas colaborações para a acidificação: Weisenberg usava o ácido cítrico, Dunham, o ácido acético, Scheer e Faber o ácido clorídrico e Hess e Matzner, parecendo zaga da seleção alemã, foram mais imaginativos usando o suco de limão, e outros o suco de laranja e o vinagre.

Além da adição dos ácidos orgânicos, a acidificação do leite pode ser feita pela fermentação bacteriana, a arte milenar de se conseguir coalhada, receita das nossas avós agora adotada pelas indústrias com o pomposo nome de iogurte.

Embora essa longa história do leite fermentado, cientificamente foi o genial Metchnikoff, no começo do século passado, o primeiro a falar em probióticos. Início do século XX, Elie Metchnikoff, russo de nascimento e domiciliado em Paris, onde trabalhou no Instituto Pasteur, um dos papas da biologia celular moderna, ganhador do Prêmio Nobel de Medicina de 1908, oito anos antes de ter falecido, no seu livro, que deve ser conhecido por todos os estudiosos da área biológica, *The Prolongation of Life. Optimistic Studies*, postulava a importância, para a saúde, da ingestão contínua de lactobacilos. Chegou a identificar o *Lactobacillus bulgaricus*, cujo fermento passou a fazer parte importante dos produtos lácteos. Claro que ele conhecia os estudos do século anterior que mostravam as diferenças entre a flora intestinal de indivíduos doentes e a de indivíduos sãos. Foi mais adiante e, de maneira corajosa para a época, afirmou que o consumo de organismos vivos nos produtos lácteos fermentados, visando manter o equilíbrio entre bactérias patogênicas e não patogênicas na flora, poderia determinar o porquê de alguns grupos étnicos viverem mais tempo.

Mais modernamente ganharam importância, entre muitos outros, os estudos de R. Fuller (*Probiotics. Applications and practical aspects*, 1997, e *Probiotics in human medicine*, 1991), G. W. Elmar e colaboradores (*Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections*, publicado em 1996 no tradicional e conceituado JAMA), A. S. Naidu e colaboradores (*Probiotic Spectra of Lactic Acid Bacteria*, 1999) e L. V. Mc Farland (*Biotherapeutic Agents for Clostridium difficile-Associated Disease*, 1999, *A randomized placebo-controlled trial of Saccharomyces boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease*, também no JAMA, 1994 e *Prevention of B-lactam-associated diarrhea by Saccharomyces boulardii compared to placebo*).

Em relação às aves, foram os finlandeses Nurmi e Rantala, num bem elaborado trabalho publicado na Nature, em 1973, mostraram que o conteúdo intestinal de aves adultas normais administrados pela via oral a filhotes de aves da mesma espécie com um dia de idade era capaz de evitar o estabelecimento de espécies de salmonelas no intestino dos mesmos. Essa exclusão competitiva entre as bactérias probióticas e as salmonelas ficou conhecida como efeito ou conceito Nurmi.

Durante a década de 70, o clamor da opinião pública mundial levou as autoridades a se preocuparem com o uso rotineiro de antibióticos nas rações animais com a finalidade econômica de promover o crescimento. Além de provocar o surgimento de bactérias resistentes, o uso de antibióticos em doses subclínicas para promover o crescimento dos animais pode provocar o fenômeno do carry over, isso é, a possibilidade de carnes e ovos provocarem fenômenos de hipersensibilidade nos seus consumidores. Isso levou ao apressamento dos estudos para o uso dos probióticos, no início o *Lactobacillus acidophilus*, em substituição aos antibióticos. Já em 1997/1998, a União Européia partiu na frente e proibiu o uso da espiramicina, da virginamicina, da bacitracina, da avoparcina e da tilosina na alimentação animal. Na Europa, hoje, são aceitos somente quatro promotores do crescimento: avilamicina, flavomicina, salinomicina e monensina. A monensina e a salinomicina são usados como agentes anticoccidianos para aves e a flavomicina e a avilamicina são realmente usados como promotores de crescimento em criações de frangos de corte e outras aves.

No Brasil, desde 1992 está proibido o uso de antimicrobianos (como as penicilinas, as tetraciclinas, os sulfamídicos e o cloranfenicol) como aditivos sistêmicos, conservantes ou

promotores do crescimento; em 1998 foram incluídos na lista a avoparcina e os furazolidônicos. Atualmente somente são permitidos como promotores de crescimento de frangos de corte a bacitracina, a virginiamicina, a tilosina, o olaquinox, a avilamicina, o nitrovim e o ácido arsanílico e a enramicina.

Dessa história toda ficou a sensação dos prejuízos econômicos que seriam provocados pela proibição do uso de vários antibióticos e ganhou relevância a possibilidade do uso dos probióticos/prebióticos nas rações animais em substituição a eles.

Embora os resultados ainda sejam conflitantes é esperado que, principalmente nas provas de campo, isso é, na prática, as perspectivas sejam boas.

A FLORA INTESTINAL

Todas as áreas do corpo do animal em contato com o meio exterior possui uma microflora bastante específica. Os exemplos são a pele, o tubo digestivo e o aparelho respiratório.

O tubo digestivo, desde a boca até o ânus, mantém estreito contato com o meio externo. E, desde a boca, possui microfloras específicas a cada região. Como exemplo atualíssimo, até o selvagem meio da acidez estomacal é capaz de albergar elementos vivos, como é o caso do *Helicobacter pylori*, bactéria com papel crucial no desenvolvimento da gastrite e da úlcera gástrica.

A microflora intestinal vai ganhando terreno na importância para a manutenção da saúde. Se no estômago e duodeno o número de bactérias varia entre 100 a 10 000 u.f.c. por ml (unidades formadoras de colônias por mililitro), predominando os estreptococos, estafilococos, raramente bactérias anaeróbias (vivem em ambiente isento de oxigênio) e os lactobacilos. No jejuno e no íleo há aumento quantitativo e qualitativo da flora, entre 100 000 e 1 000 000 000 ufc/ml, predominando bacteróides, lactobacilos, fusobactérias, enterobacteriáceas, bifidobactérias e estreptococos, notando-se já a presença dos coliformes e de várias espécies de anaeróbios. No intestino grosso, mais especificamente nos cólons, a flora intestinal atinge os impressionantes 100 000 000 000 a 10 000 000 000 000 ufc/ml, contendo bacteróides, clostrídeos, pseudomonas, bifidobactérias, lactobacilos, estreptococos fusobactérias, enterobactérias e estafilococos, sendo importante lembrar que, no intestino grosso, as bactérias anaeróbias superam as demais (facultativas e aeróbias) por uma boa margem no mínimo de fator 10^2 , com predomínio dos bacteróides, bifidobactérias e fusobactérias, sendo também freqüentes os estreptococos, clostrídeos, lactobacilos e enterobactérias. A flora compreende ainda fungos e vírus.

Autores determinam que a flora intestinal contenha entre 450 a 500 espécies de bactérias, distribuídas em torno de 200 gêneros, mas somente 30 a 40 espécies são responsáveis por 99% do total.

As bactérias da flora intestinal podem ser: a- Simplesmente nocivas ao organismo, como os clostrídeos, os *Proteus*, os estafilococos, as veillonelas; b- Podem ser benéficas ou nocivas, como as enterobactérias e os enterococos, as quais, ao mesmo tempo que podem ocasionar infecções fora do intestino ajudam na defesa do organismo e c- Simplesmente benéficas, como acontece como os lactobacilos, com as bifidobactérias e com os estreptococos lácticos.

Nos humanos, a colonização do trato gastrointestinal por bactérias começa durante o parto por via vaginal, sendo um processo lento e progressivo e regulada pelo próprio meio intestinal, o

qual, também vai se alterando conforme o estabelecimento de novos grupos bacterianos. O alto poder oxidante positivo do intestino do recém-nascido, criando meio rico em oxigênio, favorece as bactérias aeróbias ou os anaeróbios facultativos, como o grupo das enterobactérias. Assim, logo após o parto já são encontradas *E. coli*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* e *Staphylococcus* nas fezes de quase todos os bebês. Como essas bactérias consomem grande quantidade de oxigênio para a sobrevivência, o meio vai-se tornando mais pobre nesse elemento com maior adequação para a sobrevivência das bactérias anaeróbias obrigatórias como as bifidobactérias (99% da flora intestinal e surgem logo no terceiro dia após o nascimento), os bacteroides e clostridio. Por questão até de espaço físico e metabólico, como a diminuição de micronutrientes num meio fortemente pobre de oxigênio, conforme as bactérias anaeróbias aumentam as facultativas diminuem. A fonte natural das bactérias colonizadoras do intestino do recém-nascido é a microflora intestinal materna. Nas cesáreas essa transferência não se faz, havendo atraso no estabelecimento das bactérias no intestino do bebê, principalmente as anaeróbias, e as bactérias são adquiridas principalmente do meio ambiente.

Nos países em desenvolvimento é quase certo que os lactentes sejam expostos desde cedo a numerosas bactérias, principalmente anaeróbios facultativos e aeróbios. Esse tipo de flora é instável e contém grande variedade de parasitas potencialmente patogênicos que podem ocasionar infecções extra-intestinais; isso pode levar à necessidade de uso de antibióticos que tornam o lactente mais suscetível a novos quadros infecciosos criando um ciclo vicioso. Nos países desenvolvidos o problema pode ser oposto, pois a rigorosa higiene existente no cuidado neonatal poderá retardar o estabelecimento de microflora ativa e com capacidade protetora. É, se correr o bicho pega... Nesses contextos torna-se importantíssima a alimentação no seio, a qual, favorece o estabelecimento de uma flora intestinal protetora.

Hoje, na criação de pássaros bem estabelecida, vivemos uma situação parecida com as dos países desenvolvidos quanto à qualidade do controle das infecções. Os cuidados necessários quanto a higienização do ambiente onde são mantidos os pássaros, os cuidados com a água que eles tomam e usam para os banhos e a higiene na manutenção dos alimentos dificultam ou mesmo impedem o estabelecimento inicial da microbiota intestinal dos filhotes. Para alguns autores isso seria compensado pelo contato logo ao nascer dos filhotes com as fezes das mães, as quais, contêm elementos para a imunoproteção dos filhotes, inclusive bactérias probióticas. Não tenho elementos para ser conclusivo, mas seria lógico concordar com isso levado-se em conta que a cloaca, da mesma maneira que a vagina da mulher, deve ter a sua própria microbiota, inclusive com muitas bactérias probióticas que podem chegar aos filhotes pelas fezes das mães. Quando os ovos são retirados da mãe e eclodidos em chocadeiras, como ocorre nas criações comerciais de aves e já em alguns criadouros de pássaros, os filhotes adquirem parcialmente as suas microfloras através do ambiente do criadouro. Concluo que os filhotes das aves formam suas floras intestinais a partir do material existente nos bicos, nos papos ou nas fezes das mães.

A microbiota intestinal das aves, como os pássaros, começa a ser estabelecida logo depois da eclosão dos ovos; ela aumenta nas primeiras semanas de vida e depois se torna dominada pelas bactérias anaeróbias. No ceco das aves foram identificados muitos gêneros de bactérias: *Bifidobactérias*, *Bacillus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*,

Lactococcus, Pediococcus, Propionibacterium, Ruminococcus, Peptostreptococcus, Veillonella, Serratia e Streptococcus

É de se admitir que, numa mãe saudável, os filhotes de pássaros comecem a formar a flora intestinal de defesa ainda no ninho contaminado por fezes e material regurgitado pela mãe. E, aí, mais um provável efeito deletério do uso indiscriminado dos antibióticos na criação de pássaros; uma fêmea sob efeito contínuo de antibióticos terá na sua flora um grande número de bactérias patogênicas e, pior ainda, resistentes aos próprios antibióticos. Daí, já viu, né, como diria a netona Filósofa, coitados dos filhotes.

Na velhice o número de bactérias benéficas na flora intestinal cai para 30% em relação às bactérias patogênicas, chegando esse índice a apenas 5% em alguns idosos. A consequência é a maior predisposição às doenças determinadas pela baixa imunidade orgânica. Isso ocorre com outros animais, inclusive com os pássaros.

PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS

No seu já clássico trabalho Probiotics in man and animals, publicado, em 1989 no Appl. Bacteriol, R.Fuller definiu os **probióticos** como um "suplemento alimentar composto por microorganismos vivos que atuam de maneira benéfica no animal hospedeiro, melhorando o equilíbrio microbiano do seu ambiente intestinal", deixando claro as principais características do probiótico: **suplemento alimentar** e não medicamento, composto por **elementos vivos**, atuação no **equilíbrio da microflora intestinal** e, principalmente, a finalidade principal de **manter a saúde do hospedeiro**. Existem em diversas formulações no comércio, sendo a mais conhecida a do leite fermentado. Há autores eu usam o termo DFM (Direct Fed Mecroorganisms) para designar os probióticos quando usados em animais deixando o termo probiótico somente quando se fala em humanos; acho preciosismo que somente serve para complicar.

Para as aves, os probióticos podem ser adicionados às papas e farinhadas, às rações, adicionados à água de beber, pela inoculação via cloaca, em cápsulas gelatinosas, inoculação em ovos embrionados de aves e até pela pulverização nos ninhos.

Hoje existe uma série de produtos contendo probióticos no comércio para aves, bovinos, suínos, eqüinos, ovinos, cães e gatos. Procurando tirar do produto a máxima ação probiótica através da ação hospedeiro-específica, várias bactérias são usadas, sendo a grande maioria Lactobacillus (bulgaricus, casei, lactis, acidophilus, plantarium, salivarius, reuteri, johnsii), Enterococcus (faecalis, faecium), Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium spp e Bacillus (subtilis, toyoi); o fungo Saccharomyces boulardii também é usado como probiótico.

Os **prebióticos** são componentes alimentares, não digeríveis pelas enzimas digestivas, não absorvíveis pela mucosa intestinal e com a capacidade de selecionar as espécies bacterianas benéficas para os animais. O termo **prebiótico** foi empregado por Gibson & Roberfroid em 1995 (J. Nut.) para designar "Ingredientes nutricionais não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro estimulando seletivamente o crescimento e atividade de uma ou mais bactérias benéficas do cólon, melhorando a saúde do seu hospedeiro".

O sucesso dos prebióticos depende da sua não hidrolização pelas enzimas digestivas, o que, permite que cheguem intactos ao intestino grosso onde são digeridos (fermentados) pela flora intestinal promotora da saúde, como os lactobacilos e as bifidobactérias.

Os prebióticos oligossacarídeos são derivados da maltose (oriunda do amido), da galactose (encontrada nos vegetais e no leite), da xilose (adoçante extraído da madeira) e da frutose (açúcar das frutas). A arabinose, açúcar das gomas vegetais, e a manose, aldohexose originada da oxidação do manitol, um álcool constituinte principal do maná, também têm efeito prebiótico. O polissacarídeo frutooligossacarídeo tem excelente efeito prebiótico.

Os prebióticos mais usados na alimentação dos animais são os oligossacarídeos, com destaque para os mananoligossacarídeos (MOS) e os frutoligossacarídeos (FOS). O FOS é formado por moléculas de sacarose nas quais de uma a três unidades de frutose são adicionadas por ligações glicosídicas β -(2-1) à molécula de frutose da sacarose; o grau de polimerização varia entre 2 a 10 unidades, abreviadas, por exemplo por GF2 (a 1-kestose), GF3(nistose) e GF4 (1F-b-frutofuranosilnistose). Os FOS podem ser sintetizados enzimaticamente, por ação da b-frutofuranosidase fúngica, a partir da sacarose; é a forma mais comumente encontrada no Japão. A inulina (frutano), polissacarídeo encontrado no rizoma de algumas plantas, principalmente a chicória, facilmente encontrada no mercado europeu, gera FOS se for hidrolisada enzimaticamente pela inulase. Ganha corpo e espaço atualmente como prebiótico a polidextrose, carboidrato de alto peso molecular solúvel em água e infensa às enzimas digestivas. Os prebióticos já são usados largamente nos mercados japonês e europeu em bebidas lácteas, chocolates, doces, balas, biscoitos, geléias, pudins e goma de mascar.

Nas rações dos pássaros o prebiótico mais usado é o mananoligossacarídeo.

Os prebióticos podem ser obtidos, na forma natural, de sementes e raízes de alguns vegetais como a chicória, cebola, alho, dente de leão, alho-poró, yacón, tomate, almeirão dália (flor preferida da saudosa minha mãe), alcachofra, aspargo, trigo, cevada, centeio, grãos de soja, grão-de-bico, banana e tremoço. O leite materno humano e o mel também possuem FOS (ponto para a minha avó que não deixava a colher protetora do mel todos os dias).

A principal ação dos prebióticos é estimular o crescimento e/ou ativar o metabolismo de algum grupo de bactérias benéficas do trato intestinal. Assim, os prebióticos agem intimamente relacionados aos probióticos; constituem o "alimento" das bactérias probióticas.

Agem também bloqueando os sítios de aderência (principalmente a D-Manose), imobilizando e reduzindo a capacidade de fixação de algumas bactérias patogênicas na mucosa intestinal. Especula-se que os oligossacarídeos possam estimular o sistema imunológico, através da redução indireta da translocação intestinal por patógenos que determinariam infecções após atingir a corrente sanguínea.

Alimento **simbiótico** é aquele que possui na sua formulação prebióticos e probióticos.

Um adendozinho antes de continuar. Os pássaros nativos, antes de serem essencialmente frugívoros (ou frutívoros) ou granívoros, são onívoros, consomem bastante hortaliças e frutas e, assim, certamente, vão consumindo, na natureza, os seus prebióticos. Santa Natureza. Lembrar que o Gilson Barbosa, da Bahia, dá importância à alimentação rica em carboidratos (fontes dos prebióticos) dos curiós na natureza.

AÇÕES E EFEITOS DOS PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS

São citados muitos benefícios determinados pela flora intestinal, assim como pelos pró, pré e simbióticos. Muitos ainda carecem de estudos mais conclusivos, mas já há alguns com uma comprovação científica mais consistente.

Sem dúvida os estudos, tanto clínicos como experimentais, são mais determinantes quanto à **prevenção das infecções intestinais**, como nos casos do *Helicobacter pylori*, bactéria

importante no desenvolvimento da gastrite ou da úlcera péptica, das infecções bacterianas agudas causadoras da chamada diarreia dos viajantes e das infecções pelo rotavírus, uma das principais causas de mortalidade infantil em todo o mundo.

Para simplificar pode-se classificar os benefícios trazidos pelos probióticos e prebióticos:

1- Ação sobre o sistema imune.

Não posso deixar de dar uma pincelada no **sistema imune**, um dos principais responsáveis pela defesa da integridade do organismo contra agressões externas e internas.

A defesa do organismo contra agentes infecciosos e outros agressores é assegurada pelo conjunto de barreiras físicas, como a pele, a membrana mucosa, a camada de muco e as células epiteliais, e os vários componentes do sistema imune. Esse sistema é formado basicamente pelos linfócitos B e T, pelas células chamadas natural killers (NK, capazes de matarem muitas células tumorais e as alteradas pelos vírus. Geralmente são macrófagos e linfócitos granulares grandes), pelos fagócitos e as proteínas do complexo do complemento.

As células hematopoiéticas pluripotenciais, agora muito conhecidas como células-tronco, surgem no embrião, propriamente no saco vitelino, entre 2.5 a 3 semanas de gestação; posteriormente migram para o fígado do feto na quinta semana de gestação e logo chegam na medula óssea onde permanecem durante toda a vida. As células-tronco do tecido linfóide desenvolvem-se a partir dessas células precursoras e diferenciam-se em linfócitos T, B ou células natural killers (NK).

O sistema imune possui quatro propriedades: especificidade, diversidade, memória e o reconhecimento do que é próprio (self) e não próprio do organismo (non self); com essas qualidades o sistema é capaz de reconhecer o que deve ou não ser combatido e reagir sempre que for colocado à frente do mesmo agressor. Os linfócitos T e B são os responsáveis por essas quatro propriedades. Os três tipos de células que constituem os elementos funcionais do sistema imune (linfócitos T e B e as células apresentadoras dos antígenos) são todos gerados na medula óssea. Os linfócitos B tornam-se imunocompetentes na própria medula óssea, enquanto os linfócitos T migram para o timo para tornarem-se imunocompetentes. Por isso a medula óssea e o timo são chamados órgãos linfóides primários ou centrais. Após tornarem-se imunocompetentes, os linfócitos B e T migram para os órgãos linfóides secundários ou periféricos (baço, nódulos linfáticos, tonsilas ou amígdalas, placa de Peyer e lâmina própria), nos quais entram em contato com os antígenos.

Ao contrário de todas as outras espécies animais, as aves não possuem linfonodos. Possuem placas de Peyer, tonsilas cecais e a bolsa de Fabricius, invaginação da parte final do tubo digestivo.

Um pouquinho de cultura inútil não faz mal a ninguém. Olhem que interessante. Os linfócitos T são assim chamados por quê, no início da vida, tornam-se imunocompetentes no timo. Tudo bem. Mas, por que o nome linfócito B se eles se tornam imunocompetentes na medula óssea? Do nome inglês bone marrow? Nadica de nada. Foi nas aves, como os nossos passarinhos, que os linfócitos B foram primeiro identificados e nas quais tornam-se imunocompetentes num divertículo da cloaca conhecido como bursa de Fabricius, de onde linfócitos B. OK?

Há vários subtipos dos linfócitos T: célula T helper (secreta várias citocinas que modulam a atividade de outros linfócitos), células T citotóxicas (destroem células reconhecidas como

estranhas ao organismo, como aquelas transformadas pelos vírus), células T supressoras (inibem as atividades dos linfócitos T e B reprimindo a resposta imune) e células T de memória (têm a capacidade de ter memória imunológica para determinados epítomos, locais dos antígenos onde se fixam os anticorpos).

Além dos receptores de membrana, os linfócitos T expressam no seu plasmalema os chamados clusters of differentiation proteins (as famosas proteínas CD) que têm uma série de atividades no processo imunológico, como a ativação dos linfócitos T helper e correceptores para a ligação do epítomo com o receptor de membrana.

As células apresentadoras de antígenos (antigen-presenting cells, ou APC) fagocitam, catabolizam e processam os antígenos ligando os seus epítomos a um complexo chamado de histocompatibilidade maior e apresentam esse conjunto aos linfócitos T. São exemplos de APC as células dendríticas, as células de Langerhans da epiderme e da mucosa oral e os macrófagos.

As células M, do epitélio intestinal, favorecem a passagem de macromoléculas e até de células bacterianas inteiras, ação essencial para a apresentação de antígenos do lúmen às células do sistema imune da mucosa. São células fagocíticas que atuam no transportes de antígenos até a placa de Peyer e os transferem às células MHC (major histocompatibility complex). Além disso, as células M estimulam a produção de células produtoras de IgM que liberam o TGF (Transforming growth factor), o qual, estimula as células produtoras de IgA. Um fato interessante sobre a IgA secretora é que a presença dela no leite materno e na saliva refletem resposta imune da mucosa intestinal.

As células dendríticas fazem parte dos macrófagos localizados em certas regiões do corpo recebendo nomes específicos: células de Kupffer no fígado, células de poeira no pulmão, monócitos no sangue, macrófagos no tecido conjuntivo, baço, nodos linfáticos, timo e medula óssea e células de Langerhans na pele; todas elas são membros dos sistema fagocítico mononuclear e possuem forma e função similares. As células dendríticas são as mesmas células de Langerhans encontradas na derme, epitélio da cavidade oral, esôfago e da vagina e, principalmente, na epiderme.

Os linfócitos, juntamente com as células apresentadoras de antígenos, também originárias da medula óssea, iniciam e participam da resposta imune, comunicando-se umas com as outras através de moléculas sinalizadoras chamadas citocinas, as quais, são liberadas em resposta ao encontro, no organismo, de substâncias chamadas antígenos. O local do antígeno que reage com o anticorpo ligado à membrana (linfócito B) ou com o receptor apropriado encontrado no linfócito T é chamado epítomo, como já foi dito, sendo que invasores maiores como as bactérias possuem vários epítomos capazes de se ligarem a diferentes anticorpos.

Os linfócitos B e T antes da exposição aos antígenos são conhecidos por células virgens (naive cells); quando ativadas, elas tornam-se células efetoras e células de memória. As células efetoras chamadas células plasmáticas (plasmócitos), derivadas do linfócito B, produzem e liberam anticorpos. Já as células efetoras originadas dos linfócitos T secretam citocinas ou destroem células estranhas ou células do próprio organismo alteradas (como as células tumorais). As células de memória expressam anticorpos ligados à membrana e os receptores das células T, os quais, interagem com os antígenos específicos; essas células não estão diretamente envolvidas na resposta imune, mas, vivendo durante meses ou anos, e tendo grande afinidade pelos antígenos, provocam, numa subsequente exposição aos mesmos antígenos, uma reação secundária muito rápida, mais potente e de longa duração do que a primeira resposta.

O encontro de uma substância reconhecida como estranha desencadeia uma série de reações:
1- Produção das imunoglobulinas, ou anticorpos, que ligam-se ao antígeno procurando destruí-lo,

a chamada resposta imune humoral e 2- Indução de um grupo de células especializadas em matar as células estranhas ou mesmo células do próprio organismo modificadas (como exemplo as células tumorais), a chamada resposta imune mediada por células. Seria como um exército com as suas baterias fixas (imunidade celular) e os elementos móveis (anticorpos) caçando os inimigos por todo o organismo.

Em torno de 80% dos anticorpos são formados no sistema linfóide presente no intestino, os quais agem na defesa tanto no próprio intestino como no restante do organismo. E 35% dos linfócitos do organismo encontram-se no trato gastrointestinal. Portanto, o intestino é de vital importância na linha de defesa do organismo. Isso aumenta consideravelmente a importância da microbiota intestinal.

Vários estudos vêm demonstrando a ação dos probióticos e prebióticos em várias etapas do sistema imune. Embora, em alguns casos, ainda careçam de dados mais conclusivos, as expectativas são muito boas. As bactérias probióticas da flora intestinal aumentam as diferentes defesas intestinais: a eliminação de caráter imunológico, a regulação imune e a exclusão imunológica.

Os russos descobriram a ação imunomoduladora e anticancerígena dos lactobacilos, talvez pelo aumento induzido das citocinas; essa imunomodulação também pode ser estimulada pelo ácido láctico produzido pelos lactobacilos com efeitos positivos sobre células de defesa como os linfócitos T e B, macrófagos, monócitos, natural killer cells e linfócitos citotóxicos.

Além de modularem as citocinas, que atuam na regulação do sistema imunológico, e aumentarem a produção da benéfica interleucina-10, os lactobacilos diminuem a ação de substâncias deletérias para o organismo, como a interleucina-1, os fatores de necrose celulares (NF-kappa B) e a interleucina-8, todas elas com capacidades inflamatórias.

As células dendríticas da parede intestinal e da lâmina própria formam uma extensa rede e têm ação importante na apresentação e no reconhecimento do antígeno (bactéria, vírus, fungos, etc) pelo sistema imune do hospedeiro. Essa atuação independe daquela semelhante exercida pelas células M dependentes das placas de Peyer. Todos os estudos concluem o estreito relacionamento entre a microbiota intestinal e as células dendríticas, as quais, são atualmente um dos xodós dos pesquisadores.

2- Ação sobre as defesas da mucosa.

O segredo da luta travada pelo organismo contra os parasitas invasores é a manutenção da integridade física, química e funcional da mucosa. O lúmen do trato alimentar é revestido pela mucosa, formada por epitélio, lâmina própria e muscularis mucosae. Além do citado sistema imune, outros mecanismos tomam parte no processo de defesa, como o chamado efeito barreira ou colonização competitiva: **a- Competição, pelo mesmo receptor da mucosa, entre as bactérias defensivas da flora intestinal e os parasitas patogênicos.** Embora se aguarde demonstrações claras da competição entre probióticos e parasitas por um determinado receptor, trabalhos mostram ser isso viável, como Conway mostrou estudando competição (pelo receptor galactosilceramida) entre Lactobacilos e Escherichia coli patogênica. Trabalhos muito bem elaborados, levando em conta estudos *in vitro* mostrando a grande diversidade de parasitas que podem ser excluídos de camadas únicas de células humanas pelos Bifidobacterium ou pelos Lactobacilli, mostraram que esse bloqueio competitivo pode ser não específico e determinado por probióticos que avidamente aderem à membrana epitelial, como a do intestino, impedindo a chegada dos parasitas aos seus receptores específicos. As cinco Escherichia coli causadoras de diarreia (ver boletim sobre essas bactérias que fazem parte do grupo das

Enterobacteriáceas) necessitam de uma fase de adesão ao enterócito (célula base da mucosa intestinal) para iniciar a infecção; portanto, a barreira competitiva aos receptores é muito importante na luta do organismo contra elas. E *E. coli*, amigão passarinho, é um dos terrores de qualquer criação. Mesmo bactérias, como as *Salmonellas*, as *Yersinias*, a *Shigella flexneri* e a *Listeria monocitogenes* (ver boletins sobre elas) e alguns vírus, como o poliovírus e o reovírus, que infectam o hospedeiro através da célula selecionadora de antígenos M, também podem ser combatidas por esse processo de defesa. Poucas dúvidas restam sobre o papel das bifidobactérias e outras bactérias como o *Streptococcus thermophilus* na proteção contra as diarreias provocadas pelo rotavírus, o maior causador mundial de diarreias em crianças menores; essa defesa poderia ser pelo bloqueio dos receptores específicos dos rotas ou mesmo pelo bloqueio geral dos receptores.

Estudo que julgo dos mais interessantes é o envolvendo as células chamadas Caco-2, resultantes de culturas de células epiteliais. Observou-se muito claramente que, expondo essas células ao *Lactobacillus acidophilus* e ao *Bifidobacterium breve*, em concentrações acima dos 1 000 000 000 ufc/ml, e depois expondo as células a *Escherichia coli* e às *Salmonellas*, bactérias patogênicas como vimos, essas não tinham acesso aos receptores celulares. Notem, esse bloqueio somente acontece se as bactérias defensoras tiverem acesso aos receptores das células Caco-2 antes das patogênicas; se as bactérias patogênicas chegarem aos receptores antes, tchau e bênção, como diria a netona Filósofa. **Daí o valor do uso de probióticos ou de prebióticos nos alimentos dos pássaros de maneira profilática e não curativa. Depois dos males ocasionados pelos patógenos eles somente terão importância na recuperação mais rápida da flora intestinal e no bloqueio dos poucos receptores ainda vagos.** Outras ações importantes dos probióticos durante as diarreias são a competição pelos nutrientes, a criação de um meio impróprio e a geração de substâncias bactericidas e bacteriostáticas, todas armas importantes contra os patógenos.

; b- Competição entre bactérias da flora e os organismos invasores pelos substratos metabólicos essenciais para o crescimento bacteriano. Claro, aumentando o número de comensais para um mesmo bolo muitos morrerão de inanição. A competição entre as bactérias da flora normal e as patogênicas é mais feroz em relação aos açúcares, fontes primárias da energia necessária para a sobrevivência. A competição também é intensa em relação à vitamina B12, essencial para o crescimento e funcionamento das bactérias e outros parasitas; e **c- Produção, pelas bactérias da flora intestinal de produtos metabólicos, como ácidos graxos de cadeia curta, ácidos orgânicos e produtos bacteriostáticos (impedem o crescimento) e bactericidas (bacteriocinas, matam o invasor) que inibem colonização e o crescimento dos agentes patogênicos.** Esse conceito ganhou corpo após a publicação de trabalhos baseados em estudos *in vitro* e *in vivo*, como o *The human Lactobacillus acidophilus La1 secretes a nonbacteriocin antibacterial substance(s) active in vitro and in vivo*. É incontestável, por exemplo, o valor do leite humano na proteção do bebê contra inúmeras infecções; um dos fatores dessa proteção é o pH ácido das fezes do bebê mantido, em boa parte, pela produção de ácido acético pelas Bifidobactérias em razão da enzima frutose-6-fosfato fosfocetolase. E o ácido acético, um ácido orgânico, inibe de modo importante bactérias patogênicas, como enterobacteriáceas gram negativas e espécies de *Clostridium*. Bifidobactérias também produzem ácido lático a partir da lactose. Os ácidos propiônico e o butírico são outros ácidos graxos de cadeia curta, metabólitos primários da microbiota intestinal, essenciais no combate aos patógenos. A ação dos ácidos orgânicos de cadeia curta contra os patógenos se dá pelo bloqueio de importantes atividades metabólicas, como a

fosforilação oxidativa com diminuição do pH interno celular; há autores dizendo que os ácidos graxos de cadeia curta, além de gerarem energia, estimulam a renovação constante das células da mucosa intestinal, dão origem a antibióticos naturais, melhoram os níveis de colesterol e triglicerídeos e têm ação anticancerígena. O *Clostridium difficile*, junto com outro anaeróbio, o *Bacteroides fragilis*, têm papel marcante na diarreia (inclusive a terrível enterocolite necrotizante); essas bactérias são oportunistas e aproveitam o desequilíbrio da flora ocasionado pelo uso imoderado de antibióticos para agir. Como se diz, quando o gato é afastado os ratos fazem a festa. Amigões, cada ano o mundo assiste a mais de um bilhão, disse um bilhão, de casos de diarreia aguda em crianças menores de 5 anos e cinco milhões dessas crianças chegam ao óbito, principalmente nos países em desenvolvimento. As causas principais? *Shigella*, *Escherichia coli*, *Campylobacter*, *Vibrio cholerae* e o rotavírus. Mesmo nos países ditos civilizados são mais de 100 milhões de pessoas contraíndo anualmente doenças determinadas por alimentos contaminados. Essa devastação de vidas também deve ocorrer nos interiores dos criadouros menos cuidadosos. **Que isso sirva de alerta para aqueles que teimam em usar antibióticos "para prevenir" N infecções nos seus criadouros. Não previnem nada. São simples selecionadores de bactérias resistentes. Desde o momento em que mantemos e/ou criamos os pássaros em gaiolas ou viveiros, jamais poderemos adotar atitude que vai contra todos os preceitos de uma boa medicina.** Embora constituam o exemplo mais marcante e importante, não só os antibióticos provocam desequilíbrios na flora intestinal não podendo serem deixados de lado os hormônios, os antiinflamatórios não hormonais e os antiácidos.

As bactérias ácido lácticas produzem várias bacteriocinas como a nisina, a lactocidina, a diplococcina, a bulgaricina e a reuterina que possuem intensa atividade de inibição tanto sobre as bactérias gram positivas como as gram negativas.

Os lactobacilos e as bifidobactérias também atuam contra os patógenos produzindo, além dos ácidos orgânicos de cadeias curtas, o peróxido de hidrogênio (age contra os patógenos provocando a desnaturação de várias proteínas, incluindo enzimas metabólicas importantes. Tanto os Lactobacilos como as Bifidobactérias bloqueiam a enzima catalase que age na decomposição do peróxido de hidrogênio), bacteriocinas (como a nisina, produzida pelos lactobacilos, de largo espectro de ação) e substâncias assemelhadas aos antibióticos.

Enzimas com grande ação inibitória sobre bactérias patogênicas, como a beta-glucoronidase e hidrolases de sais biliares, são secretadas por algumas bactérias probióticas.

3- Ações gerais.

A microbiota também exerce ação positiva sobre a produção dos fluidos gastrintestinais, como o suco gástrico, dos ácidos biliares, dos movimentos peristálticos intestinais, sobre a produção de nutrientes endógenos providos de mucina e no rápido turnover das células do epitélio intestinal.

Se me permitem uma divagaçãozinha. O intestino é responsável pela produção de 90% da serotonina do organismo. A serotonina, um neurotransmissor importante derivado do aminoácido triptofano, age em muitos comportamentos dos animais, inclusive na reprodução e na agressividade. Lógico supor que um intestino são é necessário para o animal, inclusive os pássaros, estarem bem com a vida e se reproduzirem normalmente. Animal, seja ele qual for, inclusive nós ditos humanos, não terão comportamentos adequados se as suas mucosas intestinais forem consumidas por agravos como as infecções. Adeus campeões de torneios.

Há alguns benefícios provocados pelos probióticos que carecem de mais estudos. Como as bactérias não patogênicas da flora intestinal produzem lactase, enzima que metaboliza a lactose transformando-a em glicose e galactose, pressupõe-se que agiriam favoravelmente nos casos de intolerância à lactose. Estudos comparativos entre crianças alérgicas da Suécia e da Estônia mostram o efeito protetor dos probióticos contra alguns quadros alérgicos. Seria essa uma das explicações para o fato de crianças amamentadas ao seio terem menos alergias do que aquelas alimentadas com leite de vaca. Já clássico e certo é a capacidade da flora intestinal de produzir vitaminas do complexo B.

Simplificando para os passarinhos, podemos resumir os mecanismos de ação dos probióticos e dos prebióticos contra os organismos patogênicos:

- 1- *Competição por nutrientes;*
- 2- *Produção de substâncias com efeitos antimicrobianos;*
- 3- *Modificação de toxinas microbianas ou dos receptores para essas toxinas;*
- 4- *Inibição da adesão dos organismos patogênicos às células do epitélio intestinal;*
- 5- *Efeitos tróficos (relativos à nutrição dos tecidos) sobre a mucosa intestinal;*
- 6- *Estimulação sobre a imunidade local, tanto a específica como a natural.*

Afinal, os probióticos provocam reações indesejáveis? Embora possível, o uso secular desses produtos não confirmam. Poderiam os probióticos, sendo bactérias, provocar infecções sistêmicas? Riscos muito reduzidos mesmo em portadores de imunidade diminuída. Teriam eles efeitos metabólicos e enzimáticos como a desconjugação e a desidroxilação de sais biliares no intestino delgado? Ainda merece alguma vigilância, principalmente quando o consumo for muito grande. Poderiam provocar efeitos imunoestimulantes excessivos? Deve-se ter atenção para essa possibilidade, embora não se tenha descrito quadros clínicos a eles atribuídos.

Lá pelos anos 80 surgiu, no Japão, o termo alimento funcional para designar os alimentos benéficos para a saúde. Entre as substâncias que definem a ação dos alimentos como funcionais estão os polissacarídeos (fibras solúveis e insolúveis), os flavonóides, os oligossacarídeos (prebióticos), os carotenóides (licopeno, luteína, beta caroteno), os probióticos, os fitoesteróis, os ácidos graxos linoleico (ômega 6) e linolênico (ômega 3).

O mundo assiste ao constante aumento da sobrevida da população, trazendo com ela o aumento de doenças como os cânceres, a hipertensão, cardiovasculares, osteoporose e o diabetes mellitus, gerando altíssimos gastos para a saúde pública e para os convênios de assistência médica. Meteu a mão no bolso, para muitos o principal movimentador do comportamento humano, pronto, a máquina de pesquisas se movimenta para procurar meios de diminuir o impacto econômico. Aqui não foi diferente. Partiu-se freneticamente para buscar os chamados alimentos funcionais capazes de promover a saúde. Nada demais, pois, Hipócrates já sabia disso tudo, como atesta a frase que iniciou esse boletim: **"Deixe que a alimentação seja o seu remédio e o remédio a sua alimentação"**. Nada como ser um gênio. O conceito de alimento funcional surgiu no Japão na década dos oitenta e, em 2005, a indústria desses produtos abischoitou 60 bilhões de dólares na Europa, EEUU e Japão; até nós movimentamos, nesse mesmo ano com funcionais, diet e light, uns míseros 600 milhões de verdinhas. É, amigos, hoje já existe a ciência dos alimentos funcionais perfeitamente definida pelo International Life Sciences Institute, o vetusto e competente ILSI.

E o que os meus canários-da-terra têm a ver com isso, deve estar matutando o amigão Taddei lá nos altos imperiais de Jacaré. Muito, pois, acompanhando os humanos, os pássaros criados

domesticamente estão cada vez vivendo mais e, logicamente, também se beneficiarão dos alimentos funcionais.

Os bons produtos industrializados para pássaros trazem probióticos e, principalmente, prebióticos nas suas formulações. Confira nas embalagens. Os criadores que usam misturas de sementes e/ou farinhadas caseiras podem acrescentar a elas pro e/ou prebióticos, bastando consultar os fabricantes dos mesmos ou veterinários para saber a quantidade a ser adicionada.

Amigos, às vezes sou questionado sobre os tamanhos dos boletins. Eles são frutos dos meus estudos profissionais como médico, da experiência pessoal na criação de cães e de pássaros e, não menos importante, do que ouço nos contatos com os amigos passarinhos. Fico entre produzir boletim enxuto e pequeno, mas, superficial, e escrever algo mais longo, com muitos termos técnicos, mas consistente e melhor embasado. Fico com a segunda hipótese. Embora sejam mais difíceis de leitura, dão ao criador uma noção mais real dos assuntos tratados, evitando achismos e procurando levar aos criadores proposições mais técnicas.