

# Aditivo para alimentos nanoporosos de Zeólita clinoptilolita para animais de importância veterinária: potenciais e limitações

HRVOJE VALPOTIĆ<sup>1</sup>  
DAMJAN GRAČNER<sup>2</sup>  
ROMANA TURK<sup>3</sup>  
DRAŽEN ĐURIČIĆ<sup>4</sup>  
SILVIJO VINCE<sup>5</sup>  
IVAN FOLNOŽIĆ<sup>5</sup>  
MARTINA LOJKIĆ<sup>5</sup>  
IVONA ŽURA ŽAJA<sup>6</sup>  
LJILJANA BEDRICA<sup>2</sup>  
NINO MAČEŠIĆ<sup>5</sup>  
IVA GETZ<sup>5</sup>  
TOMISLAV DOBRANIĆ<sup>5</sup>  
MARKO SAMARDŽIJA<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Nutrição Animal e Dietética, Faculdade de Veterinária, Universidade de Zagreb, Heinzelova 55, 10000 Zagreb, Croácia

<sup>2</sup> Clínica de Doenças Internas, Faculdade de Veterinária, Universidade de Zagreb, Heinzelova 55, 10000 Zagreb, Croácia

<sup>3</sup> Departamento de Fisiopatologia, Faculdade de Veterinária, Universidade de Zagreb, Heinzelova 55, 10000 Zagreb, Croácia

<sup>4</sup> Clínica Veterinária, \ ur | evac, Croácia,

<sup>5</sup> Clínica de Obstetria e Reprodução, Faculdade de Veterinária, Universidade de Zagreb, Heinzelova 55, 10000 Zagreb, Croácia

<sup>6</sup> Departamento de Fisiologia e Radiobiologia, Faculdade de Veterinária, Universidade de Zagreb, Zagreb, Croácia

**Correspondência:**

Marko Samard`ija  
E-mail: smarko@vef.hr

**Palavras-chave:** clinoptilolito dietético, segurança / eficiência, biotecnologia animal, animais domésticos

Recebido em 09 de julho de 2017.

Revisado em 07 de agosto de 2017.

Aceito em 26 de agosto de 2017.

## Resumo

*N*as últimas duas décadas muitas substâncias de origem natural ou sintética foram estudadas como possíveis alternativas aos promotores de crescimento antibióticos (AGP) e alguns deles, particularmente imunomoduladores (IMs) e nutracêuticos (NCs) demonstram ser capazes de estimular funções do sistema imunológico e melhorar a saúde em geral. Ao mesmo tempo, eles demonstraram ser inofensivos para os animais e o meio ambiente. Foram obtidos resultados promissores com minerais argilosos naturais, as zeólitas, entre os quais, o clinoptilolito (CPL) é o mais conhecido como ingrediente alimentar zootécnico e biomédico, amplamente divulgado na literatura científica e utilizado na nutrição de animais de fazenda. O CPL tem potencial para substituir o AGP devido às suas propriedades antibacterianas únicas, e segurança e eficácia como suplemento alimentar para animais, unificando os potenciais de um IM e NC. Atualmente, existem muitos motivos para a utilização de CPL em biotecnologia animal e medicina veterinária devido às suas propriedades desintoxicantes, antioxidantes, hemostáticos, antidiarreicos, promotores de crescimento e imunostimulantes. Além disso, na medicina humana, é um coadjuvante nos estados de imunodeficiência, oncologia (após quimioterapia e dioterapia) ou redutor de elementos radioativos. Os objetivos desta revisão foram compilar e discutir dados científicos sobre segurança e eficiência de modulação nutricional por CPL na dieta (e outros zeólitos) como alternativa ao AGP em animais de importância veterinária. Em particular, o objetivo é analisar seus potenciais e limitações em bovinos em relação às doenças metabólicas e endócrinas, estresse oxidativo e respostas inflamatórias sistêmicas/locais envolvidas nos distúrbios reprodutivos e metabólicos de vacas leiteiras. No total, essas análises contribuirão para a validação objetiva do significado prático da CPL como um novo aditivo alimentar capaz de manter e melhorar a saúde, fertilidade e desempenho na produção pecuária.

## INTRODUÇÃO

**A** frase “sobrevivência do mais apto” como alternativa à “seleção natural” foi adotada e publicada em 1868 por Charles Darwin (1), e hoje em dia está se tornando tão verdadeiro por causa do rápido surgimento de cepas resistentes a antibióticos de micróbios patogênicos de importância veterinária. Isto é uma consequência do uso não clínico e uso indevido de antibióticos alimentares por mais de sessenta anos para evitar infecções bacterianas e para melhorar o desempenho na produção animal, principalmente em galinhas e porcos (2). Ou seja, o aumento dos problemas sanitários na criação intensiva de animais de alimentação foram superados até agora pela adição de doses sub-terapêuticas de promotores de crescimento antibióticos (AGP) para aumentar a eficiência da produção, aumentando a taxa de crescimento, melhorando a utilização da ração e redução da mortalidade por doenças clínicas está bem documentado, particularmente em sistemas produção suína (3). No entanto, os consumidores, especialmente em países desenvolvidos estão cada vez mais preocupados com resíduos de drogas na carne e outros produtos de origem animal (4). Além disso, sugeriu-se que o contínuo uso de antibióticos pode contribuir para um reservatório de bactérias resistentes (5) que podem ser capazes de transferir sua resistência a bactérias patogênicas tanto em animais quanto em humanos (6). Como resultado, muitos países proibiram ou estão proibindo a inclusão de antibióticos nas dietas como meios rotineiros de promoção do crescimento. A primeira experiência na proibição de AGP na Suécia em 1986 indicou uma redução no crescimento e aumento da nas taxas de morbimortalidade de suínos desmamados, o que enfatizou a importância do uso de antibióticos na produção intensiva de suínos (7). A proibição total de AGP na dieta nos países da UE desde 1 de janeiro de 2006 (Regulamento da UE No. 1831/2003) e a eliminação de seu uso na alimentação animal e na água nos EUA a partir de 1º de janeiro de 2017 (FDA, CVM 2012, VFD Basics 2017) teve uma séria influência na saúde e desempenho dos animais usados como alimento, sublinhando a necessidade de desenvolver estratégias alternativas dietéticas e não dietéticas para avaliar os potenciais agentes antimicrobianos para sua substituição (8). De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a maioria dos antibióticos não será eficaz no controle de infecções microbianas de animais e seres humanos até 2020 e, portanto, surgem questões cruciais “a imunidade adaptativa e adequada do hospedeiro seria a resposta”, “quais são as novas estratégias anti-infecciosas” e “imunomoduladores podem desempenhar um papel como alternativa aos antibióticos”? (9). Tais preocupações globais sobre o uso de AGP em dietas para animais usados como alimentos e o aumento emergente de bactérias de patogênicos resistentes a antibióticos levou os pesquisadores a procurar alternativas para antimicrobianos convencionais na produção animal (10). Nas últimas duas décadas, uma quantidade significativa de pesquisas focadas em imunomoduladores (IMs) e nutracêuticos (NCs), substâncias capazes de estimular funções do sistema imunológico e das substâncias componentes bioativos da ração que mostraram impacto positivo na saúde e desempenho intestinal, e eram inofensivos para os animais e o meio ambiente (4, 8, 11, 12). Resultados promissores foram obtidos com

substâncias naturais, sintéticas ou minerais argilosos modificados, zeólitos (13), entre os quais, o clinoptilolito (CPL) é o mais conhecido como ingrediente alimentar zootécnico e biomédico amplamente divulgado na literatura científica e usado na nutrição de animais de fazenda como candidato a substituir o AGP em animais de fazenda (14, 15) devido a suas exclusivas propriedades antibacterianas, e segurança e eficácia como suplementação, particularmente relatadas em suínos (16-19). Até agora, o CPL foi utilizado com sucesso em biotecnologia animal medicina veterinária como agente capaz de melhorar a micotoxicose, manter a saúde intestinal agindo na microbiota intestinal, reduzir, prevenir e tratar doenças diarreicas em animais de fazenda, diminuir o nível de metais pesados tóxicos e amônia, melhorar a imunidade, desempenho geral de saúde e crescimento em animais de importância veterinária e biomédica e, portanto, exibindo potenciais de IM e NC (4, 20-24). Em medicina humana, as experiências *in vitro* e *in vivo* têm sugerido que o CPL pudesse ser usada como adjuvante em estados de imunodeficiência e terapia antineoplásica, agente antioxidante ou redutor dos níveis de radionuclídeos (25-28). Este artigo de revisão pretendeu resumir e discutir os relatórios publicados sobre segurança e eficiência de modulação nutritiva benéfica por CPL a dieta (e outros zeólitos) como alternativa ao AGP em animais de importância veterinária e, em particular, analisar seus potenciais e limitações no gado leiteiro em relação a fatores metabólicos e endócrinos, estresse oxidativo e respostas quanto à inflamação sistêmica/local envolvidos em distúrbios reprodutivos e metabólicos de vacas leiteiras.

## Pesquisa pioneira em clinoptilolito zeólito natural em biomedicina na Croácia

Zeólitos naturais, sintéticos e modificados, particularmente CPLs encontrados principalmente em rochas sedimentares de origem vulcânica são aluminossilicatos hidratados e cristalinos e cações agrupadas para formar micro-agregados com três estruturas dimensionais que compreendem múltiplos microporos. Os tamanhos de nanoporos modulam suas exclusivas propriedades catalíticas. Tais moléculas inorgânicas com tamanhos de poros variando de menos de 2 nm a 50 nm, pode absorver moléculas de gás e água, facilitam a troca iônica e atuam como peneiras "com estabilidade química e biológica a longo prazo (29-31). Os íons metálicos carregados positivamente (*ie* Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>) estão posicionados nas cavidades do esqueleto aluminossilicato denominado micro- (2-20 Å), meso- (20-50 Å) e macro (50-100 Å) - poros. Esses íons são facilmente trocáveis em contato com solução aquosa de outros íons carregados positivamente, e essa característica estrutural dos zeólitos é a base de sua propriedade de troca catiônica (32). Portanto, os zeólitos foram reconhecidos como materiais nanoporosos interessantes e tornaram-se objetos de pesquisa em diferentes áreas da química, e agora estão sendo amplamente utilizados em indústrias, agricultura, meio ambiente e tecnologias biológicas (13, 33), mas também atraíram interesse pelo uso em medicina molecular (26). Vários estudos toxicológicos e hematológicos, bioquímicos análises histopatológicas de um CPL natural demonstraram que este composto é não-tóxico e seguro para uso no homem e na medicina veterinária (19, 25, 31, 34-36). A utilização do CPL em medicina veterinária mostrou que é capaz de atuar como desintoxicante (incluindo micotoxinas e metais pesados), antioxidante, hemostático, antidiarreico, promotor de crescimento e imunestimulante (22-24) Na medicina humana, é um adjuvante nos estados de imunodeficiência, oncologia (após quimioterapia e radioterapia), redutor de elementos radioativos ou como um IM e antioxidante (26-28, 37, 38). O estudo biomédico pioneiro na Croácia usando CPL natural demonstrou que o agente afeta a proliferação de células tumorais *in vitro*. Dados obtidos em várias linhas celulares de câncer indicaram que o tratamento com CPL pode afetar o crescimento do câncer, atenuando os sinais moleculares de sobrevivência da proteína cinase B e induzindo expressão de proteínas supressoras de tumor e, portanto, pode atuar como um adjuvante na terapia do câncer (25). Esse achado foi confirmado por Katić et al. (39), que relataram que o CPL influencia na viabilidade das células tumorais, divisão e resposta ao estresse, que resultou em efeito antiproliferativo e indução apoptoses *in vitro*. Tal efeito inibitório do CPL no crescimento de células tumorais pode ser uma consequência de suas características de adsorção e de troca iônica, que causam a adsorção de alguns componentes séricos do agente. Além disso, o CPL exibiu efeitos antivirais *in vitro* e um potencial em terapia viral contra infecções por vírus da herpes ou infecções sistêmicas por adenovírus/enterovírus (40). O mecanismo antiviral provavelmente era inespecífico e adsorção de partículas virais nas cavidades superficiais do CPL ao invés de uma consequência de suas propriedades de troca iônica. A atividade imunestimulante do CPL foi primeiramente observada por Pavelić et al. (37) em ratos alimentados por 28 dias com zeólito micronizado pois linfócitos desses animais exibiram uma reação alogênica significativamente maior em enxerto-versus-hospedeiro do que nas células nos controles. Além disso, o número de macrófagos peritoneais aumentou significativamente, após o CPL ser administrado por via intraperitoneal. Estes estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram claramente que o CPL também tem potencial como IM e sugeriu que este poderia ser um possível mecanismo de sua capacidade antimetastática. Tais propriedades imunomoduladoras do CPL foram encorajadoras para os primeiros ensaios em humanos realizados com suplementação oral de zeólito para melhorar o tratamento primário de uma variedade de distúrbios de imunodeficiência (28). Mais recentemente, aplicações biomédicas de recursos naturais e zeólitos sintéticos foram estabelecidos como desintoxicantes, antibacterianos e antidiarreicos,

vacinas e anti-adjuvantes tumorais, contraste na ressonância magnética e biossensores e também para hemodiálise e hemoperfusão, mimético de diabetes mellitus/enzima, medicamento liberação retardada de medicação para parto e aplicação para formação óssea/externa (32). Além disso, os zeólitos foram utilizados com sucesso para cicatrização de feridas e incisões cirúrgicas (31), incluindo pele queimaduras (41), para controle de hemorragia (32) e tratamento dentário (26). Recentemente, no entanto, foi reconhecido que foram observados efeitos biológicos positivos de vários ácidos silícicos loidais (vários géis de sílica hidratados), bem como alguns zeólitos, como zeólito A e CPL, podem ser atribuídos parcialmente a sua propriedade de liberação de ácido orto-silícico (AOS) (26, 32, 42, 43). Notoriamente, numerosos compostos de silício logicamente ativos, como alguns tipos de zeólitos, particularmente o CPL, são as principais fontes naturais de AOS, conforme documentado até agora.

## **Zeólitos promotores da saúde e desempenho em medicina veterinária**

Entre os 140 tipos de zeólitos naturais, o CPL é a substância mais amplamente estudada cientificamente que incorpora estruturas nanoporosas biologicamente ativas espontaneamente formadas por auto-montagem no nível molecular sem qualquer intervenção humana. Portanto, é um composto muito interessante no mercado médico e foi aprovado na UE como aditivo em alimentos para animais como aglutinante de micotoxinas na medicina veterinária, principalmente para a indústria pecuária e de aves (70/524/EEC). Além disso, foi aprovado pelo FDA para uso em diferentes aplicações agrícolas relacionadas, tais como agente de alimentação animal (21 CFR 582-2727). Dessa maneira, os zeólitos naturais são minerais inertes e não tóxicos classificados como "geralmente reconhecidos como seguros" na maioria dos usos, como mencionado anteriormente, e isentos regulamentos e relatórios quando usado de acordo com as boas práticas agrícolas e veterinárias (23). Como aditivos alimentares, zeólitos, incluindo CPL, foram utilizados em animais de criação para influenciar positivamente o crescimento e desempenho reprodutivo, mas acima de tudo, para melhorar a saúde intestinal e estado geral de saúde (14), e para melhorar o bem-estar para outros animais domésticos, como animais de companhia e cavalos (22).

## **Animais de companhia e cavalos**

Nas duas últimas décadas do século XX, diversos estudos *in vitro* e *in vivo* foram realizados em modelos animais, principalmente usando roedores (camundongos e ratos), mas também cães da raça Beagle (25, 44-46), bem como a raça Quarto de Milha de cavalos (42, 47), como espécies animais de companhia mais comuns, a fim de avaliar os efeitos do CPL aplicado por via oral em seu estado de saúde e desempenho (Tabela 1).

Embora esforços consideráveis tenham sido dedicados ao entendimento de doenças infecciosas de etiologia bacteriana, incluindo a biologia de patógenos, resistência do hospedeiro e terapia em animais de companhia e cavalos, pouco se sabe sobre a prevenção de tais doenças através de estratégias alimentares e não alimentares. De tal modo, até agora, esses problemas foram superados pelos antibióticos. No entanto, seu uso prolongado ou mau uso representam risco para desenvolver resistência cruzada e resistência a antibióticos múltiplos em cepas bacterianas patogênicas para ambos animais e humanos, que tem sido fortemente relacionado à administração terapêutica, metafilática ou profilática de antibióticos em medicina humana e veterinária (15). A estratégia alimentar de usar zeólitos em estudos com animais mostrou a possibilidade do zeólito A como fonte viável de silício para cães e cavalos (42, 43, 50), devido à sua decomposição em AOS biodisponível ( $H_4SiO_4$ ) no sistema digestivo (32). Assim, fornece fonte adicional de silício para o organismo, resultando em diminuição de lesões esqueléticas e melhores desempenhos no treinamento em cavalos de corrida jovens (47). No entanto, o aumento da formação óssea foi observado em estudos randomizados controlados em potros (51), mas não em cavalos mais velhos (52). Além disso, o CPL na dieta mostrou atividade antitumoral em cães, particularmente contra câncer de pele (25) e carcinoma da glândula mamária (48).

**Tabela 1.** Os efeitos resumidos *in vivo* do CPL e outros zeólitos naturais, artificiais (modificados) ou sintéticos em animais de companhia e cavalos, conforme obtido e relatado nos estudos referidos.

<b>Taxa dietética (%) ou dose por (kg) de matéria seca (MS)</b>	<b>Raça/espécie (N)</b>	<b>Objetivo e Efeito</b>
Zeólito A: - 30 mg / kg Aluminossilicato de Na: - 16 mg / kg Mg aluminossilicato: - 20 mg / kg na dieta, num total de 24 horas	Raça Beagle de cachorros (N = 12)	O Zeolite A aumentou significativamente o nível plasmático de Si (9,5 + 4,5 mg h / L ± DP; P <0,05) e, assim, aumentou a biodisponibilidade de Si.
CPL: - 0,5, 5 ou 50 mg / mL para humanos linhas celulares de carcinoma <i>in vitro</i> - 600 a 3600 mg / cão por dia para estudos anticâncer <i>in vivo</i> - 60 a 1000 mg / rato ou rato por dia (na dieta) para estudos de toxicidade	Cães de diferentes raças (N = 14)	O tratamento <i>in vivo</i> da variedade de tumores em cães com CPL na dieta resultou na melhoria do seu estado geral de saúde, prolongamento da sobrevida e diminuição do tamanho do tumor, particularmente de câncer de pele. Além disso, estudos toxicológicos em camundongos e ratos não mostraram efeitos adversos do tratamento com CPL. O tratamento <i>in vitro</i> mostrou que o CPL inibiu a proteína quinase B, expressão induzida de proteínas supressoras de tumor e bloqueia o crescimento de várias linhas celulares de carcinoma humano.
CPL: - 100 a 200 mg / kg por dia / cão para 3,5 a 5,5 semanas	Raça de cães Cocker Spaniel (cadela e 2 filhotes)	Além do tratamento padrão das queimaduras (causadas por incêndio após explosão) foi avaliado o uso de CPL. Aplicação do CPL acelerou a recuperação e a cura completa foram alcançadas, apesar de 50% da pele dos cães estar gravemente queimada.
CPL: - 100 mg / kg por dia, para um total de 3 meses	Cadelas de diferentes raças (N = 20)	A eficácia do tratamento com CPL por via oral na glândula mamária os tumores variaram em tamanho de 3 a 100 mm. A terapia resultou em redução dos tumores maiores por dois terços de seus diâmetros, enquanto menores ( $\leq 20$ mm) desaparecem completamente.
Zeólito de sódio A na dieta diária: - 0,66% - 1,32% - 2,00% para um total de 12 meses	Cavalos Quarto de Milha (N = 53)	Se o zeólito de sódio A da dieta administrado ou não a cavalos desde os 6 meses de idade resultaria em um aumento do nível plasmático de silício, o que pode melhorar a calcificação óssea e as características do tecido conjuntivo para evitar lesões relacionadas à corrida. Houve correlação ( $R^2$ ) de 0,54 entre o nível de silício no plasma e a distância percorrida antes da lesão no grupo de cavalos que era propenso a lesões e, assim, dar suplemento de Na-zeólito pode ajudar a prevenir lesões, fornecendo silício biodisponíveis para o cavalo.
Zeólito de sódio A na dieta diária: - 2,00% para um total de 21 dias	Cavalos Quarto de Milha (N = 27)	A adição de Na-zeólito A às rações de alimentação resultou em aumento da concentração plasmática de silício e no aumento da densidade radiograficamente medida do terceiro metacarpo, o que pode impedir lesões no treinamento de corrida em cavalos desmamados.
Zeólito de sódio A na dieta diária: - 200 g de AOS na dieta diária: - 28,6 mL por um total de 13 dias	Raça de cavalos árabe (N = 8)	A AOS tendeu a aumentar a retenção, digestão aparente e também o aumento do Si no plasma e, portanto, parece ser uma opção promissora para a suplementação Si /saúde óssea em cavalos.
CPL na dieta diária: - 0,5% - 0,75% - 1,0% para um total de 42 dias	Gato diferentes mestiços (N = 21)	Os regimes alimentares com adição de duas taxas mais altas de CPL mostraram ser eficazes tanto na redução do odor ( $R^2 = 96,39$ ) quanto no aumento da textura fecal ( $R^2 = 99,63$ ), mostrando um padrão quadrático para essas variáveis.

## Animais usados para consumo na alimentação

Desde que os regulamentos da UE (e recentemente dos EUA) proibiram o uso de AGP na produção de animais para alimentação, entre inúmeras substâncias naturais mais cientificamente testadas do que trazidas para a prática, os zeólitos naturais, particularmente o CPL, são amplamente utilizados pelos criadores de gado como aditivos alimentares para bovinos de corte, vacas leiteiras, ovelhas, cabras, porcos, aves (frangos de corte e produção de ovos), coelhos, e são chaves devido às suas propriedades desintoxicantes/descontaminantes e habilidades para atuar como redutores de metais pesados, orgânicos poluentes, radionuclídeos e antibióticos (31). Mais recentemente, o CPL zeólito foi testado como suplemento alimentar para o tratamento de colônias de abelhas infectadas, a fim de ser avaliado como uma alternativa potencial aos antimicrobianos (53). A avaliação objetiva de vários fatores naturais ou sintéticos (8, 54) como possíveis alternativas ao AGP nos alimentos dos animais usados na alimentação, devem impactar positivamente na sua saúde, desempenho e em seus produtos, a fim de serem totalmente aceito pelos produtores, consumidores e serem amigáveis ao meio ambiente. Entre uma vasta variedade de tais substâncias sub-testadas, o CPL zeólito tem sido sugerido como um aditivo alimentar alternativo para uso em animais de criação (Tabela 2).

**Tabela 2.** Os efeitos resumidos in vivo do CPL e de outros zeólitos naturais, artificiais (modificados) ou sintéticos em animais, como obtidos e relatados nos estudos referidos.

Taxa dietética (%) ou dose por (kg) de matéria seca (MS)	Raça/espécie (N)	Objetivo e Efeito
CPL na dieta diária: - 2% para um total de 180 dias (de desmame às 4 semanas até a próximo ciclo reprodutivo)	Mestiços (Grande Branco x Landrace) suínos (porcas / marrãs) (N = 240)	Não foram observados efeitos adversos do uso de CPL durante períodos críticos de gravidez e lactação em porcas, enquanto seus parâmetros reprodutivos, como com o aumento das ninhadas e do peso corporal dos porcos ao nascimento/desmame e o impacto de dietas contaminadas com zearalenona na eficiência da reprodução foi melhorado.
CPL na dieta diária: - 50 g / kg por um total de 28 dias	Galinhas poedeiras, três Raças (N = 120)	O CPL da dieta aumentou significativamente o número de ovos, a espessura das conchas, utilização da ração e umidade dos excrementos.
CPL na dieta diária: - 0,5% - 1,0% por um total de 35 dias	Frangos de corte (Raça Hubard JV) um dia de idade (N = 200)	Os frangos de corte alimentados com CPL reduziram a microbiota intestinal e infecções entéricas, impacto positivo no desempenho (aumento do peso corporal), parâmetros organolépticos da carne e nível elevado de ácidos graxos n-3 poliinsaturados.
CPL natural e modificada (NCPL e MCPL) na dieta diária: - 2% para um total de 42 dias	Frangos de corte (Raça Arbor Acres) um dia de idade (N = 240)	Ambos os zeólitos não tiveram efeito no desempenho do crescimento e nos pesos relativos de órgãos. A atividade da síntese do óxido nítrico diminuiu no grupo alimentado por MCPL, enquanto a capacidade antioxidante total, glutathione peroxidase, catalase, as atividades totais de superóxido dismutase foram aumentadas nos grupos NCPL/MCPL. Nos dois grupos suplementados, o conteúdo de malondialdeído diminuiu.
CPL natural e modificada (NCPL e MCPL) na dieta diária: - 2% para um total de 42 dias	Frangos de corte (Raça Arbor Acres) um dia de idade (N = 240)	Ambos os suplementos foram associados ao aumento da altura das vilosidades jejunal/ileal, não tiveram efeito na profundidade da cripta, mas melhoraram as atividades de protease total e amilase.
CPL natural e modificada (NCPL e MCPL) na dieta diária: - 2% para um total de 42 dias	Frangos de corte (Raça Arbor Acres) um dia de idade (N = 240)	Ambos os suplementos reduziram a contagem total viável de <i>Escherichia coli</i> e aumentaram o número de <i>Lactobacillus acidophilus</i> .
CPL na dieta diária: - 5 g por um total de 20 dias	Abelha ( <i>Apis mellifera</i> ) colônias homólogas (N = 24)	Abelhas originárias de colônias naturalmente infectadas por <i>microsporidium Nosema ceranae</i> e alimentadas com CPL diminuíram o número de esporos após 20, 30 e 40 dias de alimentação, indicativos para seu uso preventivo/terapêutico contra nosemosis.
CPL na dieta diária: - 1,5% - 3,0% por um total de 42 dias (por 3 semanas antes do desmame)	Ovelha da raça Balouchi, cordeiros recém-nascidos (N = 30)	Nenhum dos parâmetros hematológicos testados diferiu e o escore da gravidade da diarreia e de consistência fecal foram menores nos 3% de cordeiros alimentados com CPL e o ganho de peso diário foi maior nesses animais.
CPL na dieta diária: - 2,5% para um total de 420 dias (de 8 semanas antes do parto)	Cabras leiteiras mestiças Sannen (N = 72)	As cabras leiteiras alimentadas por CPL tiveram aumento na porcentagem de gordura do leite e redução na contagem de células somáticas sem efeitos adversos nas vitaminas séricas (A, E), microelementos/oligoelementos, <i>b</i> -hidroxibutirato e enzimas hepáticas (AST, GGT).

CPL na dieta diária: - 0,5% para um total de 35 dias	Porcos mestiços (Topigs) desmamados (N = 40)	Os porcos alimentados com CPL apresentaram peso corporal significativamente maior, os porcos de controle apresentaram maior consumo médio diário de ração, enquanto os principais apresentaram menor taxa de conversão. A soma da pontuação da gravidade da diarreia em porcos tratados com CPL foi menor, assim como uma carga bacteriana total no jejuno (19 x 10 <sup>7</sup> vs. 19 x 10 <sup>8</sup> UFC / mL). Com exceção das células T CD8 <sup>+</sup> , as proporções de subconjuntos de células linfóides testados foram significativamente maiores em porcos tratados com CPL. Esses porcos tiveram um recrutamento aumentado de células CD45RA <sup>+</sup> em células interfoliculares, mas não em áreas foliculares dos adesivos ileais de Payer.
CPL na dieta diária: - 0,5% para um total de 35 dias	Porcos mestiços (Topigs) desmamados (N = 60)	O suplemento do CPL somente esporadicamente induziu a linfopenia e granulocitose, diminuiu a CK e a proteína total e aumentou a uréia e os níveis de creatinina, indicando que o agente não estava associado a nenhum efeito colateral prejudicial aos parâmetros histológicos monitorados no sangue e no intestino, bem no comprometimento do estado geral de saúde dos porcos.
CPL na dieta diária: - 2,00% por 2 e 14 dias	Raça Holandesa de bezerros (N = 30)	Fibrinogênio plasmático sérico, albumina total, globulinas beta e gama foram significativamente maior após 14 dias de aplicação de CPL na dieta e, portanto, pode ser eficaz na prevenção da intoxicação por micotoxinas.
CPL na dieta diária: - 15 g / kg, durante um total de 42 dias	Frangos de corte (N = 576)	O número de galinhas afetadas e a degeneração dos órgãos diminuíram nas galinhas alimentadas com CPL, indicando sua eficácia contra as aflatoxinas.
CPL: - 2,0% para um total de 136 dias	Porcos mestiços desmamados, 25 dias de idade (N = 720)	Do dia 25 ao dia 70, o ganho de peso e a conversão alimentar aumentaram em porcos alimentados com CPL, mas inferior aos obtidos em porcos em crescimento e terminação em porcos alimentados com antibióticos.
CPL na dieta diária: - 2,0% para um total de 136 dias	Porcas mestiças (Branco grande x Landrace) (N = 450)	A taxa de parto e a porcentagem de porcas retornando ao estro aumentaram e inapetência, pirexia e mastite foram diminuídas nas porcas alimentadas com CPL, mas o corrimento vaginal foi menor nos controles.
Zeólita artificial (AZ) na dieta diária: - 0,5% para um total de 90 dias	Porcos mestiços desmamados (Landrace x Yorkshire x Duroc), 2 meses de idade (N = 48)	Não há diferenças observadas significativas na relação de ganho médio diário, consumo de ração ou conversão alimentar. O nível de IgG (mas não os níveis de IgM e IgA) aumentou nos porcos alimentados com AZ. Redução de <i>Bacillus spp.</i> No crescimento e <i>E. coli</i> em ambos porcos em crescimento e terminação foram registrados, e também AZ reduziu NH <sub>3</sub> fecal, a emissão de gases nocivos ao SO <sub>2</sub> e H <sub>2</sub> S, mas não teve efeito sobre leveduras fecais e nas concentrações de <i>Lactobacillus spp.</i>
Zeólito natural (NZ) na dieta diária: - 0,3% no total de 15 dias (3 antes e 12 após o desmame)	Porcos mestiços desmamados (PIC c-22 linha feminina x PIC 337 homens) (N = 128)	O tratamento com NZ não afetou a taxa de crescimento dos porcos, mas no subgrupo com F18+ <i>E. coli</i> reduziu o escore de diarreia para o período geral, a razão de <i>b</i> -hemolíticos e de coliformes totais nos dias 9 a 12, total de glóbulos brancos (WBC) no dia 6 e aliviou a diarreia experimentalmente induzida.
CPL na dieta diária: - 1,25% - 2,5% - 5,0% para um total de 148 dias	Bois mestiços (N = 48)	Não foram detectadas diferenças no ganho médio diário, consumo de ração e taxa de conversão de alimentação. A digestibilidade total do MS foi maior para dietas de 1,25% do que para dietas de 2,5% e 5,0%, mas não da dieta controle. A dieta de 2,5% de CPL produziu nível de ácido propiônico e a dieta de 5,0% apresentou o menor nível de rúmen de amônia. O pH do rúmen foi diminuído pela dieta de 2,5% de CPL e não foram observadas diferenças no volume ruminal/vazões de fluido.

A utilização de CPL em biotecnologia animal e medicina veterinária é feita com agente desintoxicante, anti-diarréico, hemostático e imunestimulador. O CPL tem demonstrado ser eficaz como promotor do crescimento (68), imunestimulante (24) e restaurador da saúde intestinal, sendo antibacteriano, (21) suplemento dietético em animais para alimentação, particularmente em suínos. O suplemento natural de zeólito não afetou a taxa de crescimento de porcos desmamados, mas aliviou a diarreia experimentalmente induzida (66). Da mesma forma, os porcos alimentados com AZ não mostram diferenças no ganho de peso e na taxa de conversão alimentar, mas seus níveis séricos de IgG estavam aumentados e eles tinham contagem reduzida de *E. coli* (65). Um estudo inicial de McCollum e Galyean (67) nos novilhos não apresentaram efeito do CPL no desempenho de crescimento e eficiência alimentar. Além disso, em aves, existem dados conflitantes sobre efeitos benéficos sobre desempenho de crescimento em frangos de corte alimentados com CPL natural ou modificado (57). No entanto, esses autores observaram que ambas as fontes de CPL aumentaram a capacidade total de antioxidante e a atividade de três enzimas antioxidantes testadas (Tabela 2). Curiosamente, o CPL na dieta exibiu o potencial para estimular imunidade sistêmica e local, aumentando o recrutamento de circulantes e subconjuntos

de células linfóides intestinais, com exceção de CD8 + Células T ( 24 ). No estudo funcional usando camundongos alimentados com CPL como doadores de células imunológicas também foi observado efeito do agente ( 37 ). Quanto aos limitado número de relatórios publicados sobre potenciais efeitos adversos do CPL como suplemento alimentar, testado em suínos, ( 19 ), foi demonstrado que o agente não foi associado a nenhum efeito colateral prejudicial no sangue monitorado e no parâmetros histológicos intestinais, assim como no comprometimento do estado geral de saúde dos porcos.

## Indústria da aquicultura

Revisão recentemente publicada por Ghasemi et al. ( 23 ) resumiu a aplicação de produtos naturais, sintéticos e zeólitos mortos, principalmente em CPLs encontrados principalmente em rochas sedimentares de origem vulcânica da África do Sul, Nova Zelândia, Irã e EUA na indústria da aquicultura como adsorventes para remoção de amônia dos viveiros de piscicultura/tanques de transporte ( 69, 70 ), como trocador de cátions para movimentação de diferentes metais pesados tóxicos da água doce e culturas de água do mar ( 71 ) e como suplemento alimentar para melhorar peixes e promover parâmetros de saúde e nutrição ( 72 ). Contudo, apesar da menor eficiência de CPL natural para remover amônia de peixes de água salgada e de fazendas de camarões devido à sua capacidade limitada de troca de cátions em águas salgadas, possui um tremendo potencial de aplicações na indústria da aquicultura (Tabela 3).

Apesar de todos os efeitos benéficos e promissores de muitos zeólitos naturais, particularmente CPL, e poucos zeólitos sintéticos, conforme relatado pelos autores mencionados, existem poucos relatórios mostrando resultados contraditórios (para revisão, consulte Ghasemi et al. ( 23 )). Geralmente, parece que os zeólitos são suficientemente eficazes para remover a amônia de lagoas de água salgada, especialmente de sistemas de grande escala devido ao fato de que a água do mar compreende grande quantidade de cátions que estão competindo com a amônia e que suas aplicações para redução de amônia e nitrito em aquaculturas de água doce de larga escala não é viável com a quantidade de zeólito usado em estudos orientados para este fim ainda. Contudo, parece mais provável que zeólitos, como o CPL natural, possam ser usados como filtros para remover a amônia em sistemas de pequena escala, para transporte de peixes vivos para aditivos de alimentação para animais aquáticos.

**Tabela 3.** Os efeitos resumidos da CPL e de outros zeólitos naturais, artificiais (modificados) ou sintéticos em animais aquáticos e / ou aquicultura sistemas obtidos e relatados nos estudos referidos.

Taxa dietética (%) ou dose por (L -1 ou kg -1 ) de matéria seca (MS)	Sistema de cultivo de espécies / peixes	Objetivo e/ou efeito
CPL: - 15 g / L - 12 g / L	- Beluga ( <i>huso huso</i> ) - esturjão persa ( <i>Acipenser persicus</i> ) culturas	Prevenção da toxicidade aguda por amônia e aumento da taxa de sobrevivência
CPL: - 10 g / L	Peixe anjo ( <i>Pterophyllum scalare</i> ) no aquário de água doce	Redução do nível de amônia e dureza de água
CPL: - 15 g / L	Truta arco-íris ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> ) cultura	Prevenção da taxa de mortalidade, reduzindo concentração letal de amônia
CPL: - 10%	Carpa comum ( <i>Cyprinus carpio</i> ) sistema de criação fechado	Absorção de compostos nitrogenados e valores reduzidos de amônia
Zeólito artificial produto „Zestec-56“: - 10 mg / L	Cultura de truta arco-íris juvenis	Diminuindo a concentração de amônia por 23 dias, mas então o processo foi revertido devido à decomposição posição de alimentação permanece
CPL: - 10 g / L	Cultura comum da carpa	Redução da toxicidade do cádmio nos tecidos
CPL: - 0,5 g / L - 2,0 g / L - 4,0 g / L	Carpa prussiana ( <i>Carassius gibelio</i> ) cultura	Redução da bioacumulação de água e tecido de cádmio na taxa relacionada à dose aplicada
Natural e sintético zeólito: - 10 g / L	Peixe-gato pungente ( <i>Heteropneustes fossilis</i> ) cultura	Proteção contra envenenamento por adsorção de chumbo e redução da exposição dos peixes à sua toxicidade para 35 ou 120 dias

CPL: - 25,8 g / kg	Cultura de dourada dourada ( <i>Sparus aurata</i> ) juvenis	Melhoria do peso corporal final, taxa de crescimento, conversão alimentar e taxa de eficiência proteica
CPL: - 5%	Cultura comum da carpa	Efeitos benéficos na matéria seca, proteína aparente, coeficientes de digestibilidade e taxa de crescimento
CPL: - 1% - 2% - 3%	Cultura da truta arco-íris	Perfis elevados de ácidos graxos
CPL: - 1% - 2%	Cultura de tilápia de barriga vermelha ( <i>Tilapia zillii</i> ) juvenis	Melhor desempenho de crescimento e taxa de conversão alimentar.
CPL: - 4 g / L - 10 g / L - 15 g / L	Peixe anjo em aquário de água doce	Melhoria no crescimento e parâmetros nutricionais

## Zeólitos como suplementos alimentares na produção de carne bovina e leiteira

As descobertas de que os zeólitos podem melhorar o status energético do gado leiteiro no início da lactação pode ser entendido como a suplementação de CPL também pode ter efeitos benéficos na eficiência reprodutiva em bovinos leiteiros. A eficiência reprodutiva é essencial para a lucratividade dos rebanhos leiteiros, e é frequentemente afetada por vários fatores, como balanço energético negativo (NEB), idade, produção de leite, raça, estado de saúde e gestão do rebanho, incluindo nutrição e habitação ( 85, 86 ). Estudo recente que o uso a longo prazo de (dia 210 de gestação até o final da primeira lactação) de suplementação de CPL para novilhas prenhas melhorou a fermentação ruminal e status energético, resultando em uma forma mais branda de NEB, e consequentemente aumentou a eficiência reprodutiva e produção de leite na primeira lactação dos animais estudados. Consequentemente, concluiu-se que o CPL pode modular o metabolismo endócrino e antioxidante em vacas leiteiras e assim melhorar sua saúde, fertilidade e produção de leite ( 87 ).

As exigências nutricionais das vacas leiteiras acontecem rapidamente após o parto devido ao aumento da produção de leite e inevitavelmente os animais entram no NEB, o que afeta indiretamente a função ovariana, causando falha na atividade ovariana regular durante o puerpério e diminuindo frequentemente a fertilidade. O NEB não pôde ser evitado por quaisquer tratamentos conhecidos, mas é possível diminuir sua duração e severidade. O desequilíbrio energético ocorre devido ao aumento da produção de leite após o parto, baixo consumo de ração, estresse peripartal e/ou doenças puerperais. Tais doenças têm um impacto econômico negativo significativo, durante o puerpério e depois pela diminuição da fertilidade ( 88, 89 ). Uma das doenças puerperais mais importantes é a mastite, que causa grandes perdas econômicas, particularmente devido a dificuldades no diagnóstico de sua forma clínica ( 90 ).

O uso de zeólitos na nutrição animal aumentou nos últimos 20 anos, principalmente para proteger contra micotoxinas, mas também para melhorar o desempenho ( 14, 91 ). A alta afinidade dos zeólitos com água e cátions osmoticamente ativos pode facilitar a fermentação ruminal, e a atividade osmótica pode regular o pH do rúmen tamponando contra íons hidrogênio de ácidos orgânicos. Além disso, a suplementação de zeólito em rações lácteas podem melhorar a utilização de nitrogênio (N), gradualmente liberando excesso de amônia (NH<sub>3</sub>) e permite que os microrganismos ruminais capturem eficientemente NH<sub>3</sub> em proteína microbiana ( 33 ). Os resultados da pesquisa sugerem que os zeólitos naturais e sintéticos podem ter influência no metabolismo energético, porque quando estavam alimentando ao gado, houve mudanças nos padrões de fermentação ruminal, que afetaram as proporções molares de ácidos graxos voláteis. Alguns pesquisadores observaram que o CPL aumenta a proporção de propionato no rúmen ( 67 ), enquanto outros registraram aumento do pH ruminal e acetato ( 92 ). Em outros estudos, Grabherr et al. ( 93 ) observou proporções molares aumentadas de acetato, mas diminuição da proporções pioneiras e valeradas no rúmen, após a suplementação com zeólito sintético A, enquanto Dschaak et al. ( 94 ) relatou uma diminuição na produção de todos os volumes de ácidos graxos voláteis, sem implicações negativas na produção de leite.

Recentemente, Đuričić et al. ( 95 ) avaliou os efeitos do CPL na dieta, um novo método modificado por vibração e micronização (Vibrosorb) do mineral natural, em vacas leiteiras lactantes na composição do leite, contagem de células somáticas (SCC) e a incidência de mastite do terceiro ao sétimo mês de gestação. Sem diferenças significativas, foram observados no conteúdo dos componentes do leite e apenas a composição química do leite

foi encontrada mais estável nas vacas alimentadas com CPL. Além disso, o CEC no leite não diferiu significativamente entre os grupos. Contudo, as vacas controle tiveram uma probabilidade 21 vezes maior de infecções marinhas do que as vacas alimentadas com CPL, pois houve diminuição da incidência de infecções intramamárias durante o período seco, parto e lactação precoce. Os autores concluíram que tais resultados indicativos e benéficos da suplementação de CPL pode ser atribuída a seus efeitos antibacterianos, desintoxicantes e imunestimulantes sobre a incidência de mastite e saúde geral do úbere em vacas leiteiras.

## CPL da dieta como alternativa a promotores de crescimento de antibióticos

O uso de zeólitos naturais e suas formas modificadas, especialmente aqueles micronizados em micropartículas tem numerosas vantagens tais como segurança para animais e humanos, baixo custo, abundância em muitas partes do mundo e são ambientalmente amigáveis, embora ainda haja desafios para que suas futuras aplicações sejam bem-sucedidas (96). Com base em um enorme corpo de literatura sobre esse assunto, parece que os efeitos benéficos observados de zeólitos, particularmente o CPL como uma possível alternativa aos antimicrobianos, aumentando o desempenho e a eficiência de reprodução em vacas leiteiras, melhorando o estado de saúde e reduzindo as taxas de morbimortalidade, mostrando resultados consistentes em relação ao desempenho do crescimento e a sua influência na imunidade do porco permanece inconclusiva (97). Embora a maioria dessas substâncias naturais, particularmente ativados ou zeólitos micronizados (4, 18), mostraram resultados promissores em relação ao seu impacto na modulação imunológica e nutritiva, saúde intestinal e ecologia e desenvolvimento da imunidade intestinal em porcos desmamados precocemente (24), não parece que nenhum remédio natural poderia substituir completamente os antimicrobianos na produção de laticínios. Apesar de muitos zeólitos alimentares demonstrarem capacidade de agir de maneira benéfica no status energético, eficiência produtiva e produção de leite, não é provável que o CPL, quando aplicado sozinho, poderia substituir completamente o AGP convencional na melhoria das funções reprodutivas, mantendo o estado geral de saúde e promovendo a produtividade de vacas leiteiras (87). No entanto, mais pesquisas são necessárias neste campo, foram identificados métodos alternativos e substâncias bioativas identificadas e não antibióticas foram testadas no controle eficaz de infecções bacterianas em vacas leiteiras (10). Todas as substâncias alternativas testadas como NCs e IMs potentes não representam ameaça conhecida à saúde de animais e humana e uma combinação dos mais potentes, e ao mesmo tempo sinérgico, provavelmente pode levar à substituição adequada de antibióticos em produção bovina (24). Com mais pesquisas, é altamente provável que alternativas tecnologicamente aplicável, efetivas para custo e saúde, poderiam e serão encontradas.

**Tabela 4.** Os efeitos resumidos in vivo da CPL e outros zeólitos naturais, artificiais (modificados) ou sintéticos em vacas leiteiras e seus bezerros, conforme obtidos e relatados nos estudos referidos.

Taxa dietética (%) ou dose por (kg) de matéria seca (MS)	Raça de vaca leiteira e seus bezerros	Efeito
CPL na dieta diária: - 1,25% - 2,50% para um total de 350 dias (28 dias antes do parto esperado até fim da lactação)	Raça Holandesa de vacas leiteiras (N = 52)	Efeitos protetores da CPL contra cetose clínica. Significativamente cetose reduzida com as duas concentrações de CPL aplicadas.
CPL na dieta diária: - 1,25% - 2,50% para um total de 350 dias (4 semanas antes do parto esperado até o final da lactação)	Raça Holandesa de vacas leiteiras (N = 52)	A CPL da dieta não induziu efeitos adversos aos níveis séricos de oligoelementos, como Cu, Zn e Fe, e, portanto, não afetaram sua biodisponibilidade.
CPL na dieta diária: - 1,25% - 2,50% para um total de 350 dias (30 dias antes do parto previsto até o final da lactação)	Raça Holandesa de vacas leiteiras (N = 52)	Ambas as suplementações de CPL não tiveram efeitos adversos sobre parâmetros hematológicos, como volume celular compactado (PCV), hemoglobina (Hb) ou contagem de leucócitos e, portanto, as aplicações a longo prazo do CPL nos níveis testados deve ser seguro para vacas leiteiras.
Zeólito A (ZA) na dieta diária: - 0,7 kg por um total de 14 dias (últimos 2 semanas de gravidez)	Mestiços grávidas vacas leiteiras secas (N = 31)	Aumentou significativamente o nível de Ca no plasma no dia do parto, mas os níveis de Mg e P diminuíram. A vitamina D sérica foi aumentada 1 semana antes do parto esperado enquanto a excreção óssea metabólito desoxipiridinolina não foi afetada. A ingestão de ração foi diminuída nas vacas alimentadas com ZA durante as últimas 2 semanas de gravidez, mas a produção, a gordura e a proteína do leite não foram afetadas.

CPL na dieta diária: - 5 g / L - 20 g / L por um total de 180 dias (com colostro após o parto)	Romeno Preto e raça branca de bezerros recém-nascidos (N = 26)	A incidência de diarreia diminuiu nos dois grupos de bezerros alimentados com colostro suplementado com CPL. O peso corporal foi aumentado em a CPL alimentou bezerros que receberam 5 g / L aos 45 dias, mas aos 90 dias diferenças em relação qualquer outro tratamento não foram significativas.
CPL na dieta diária: - 200 g por um total de 70 dias	Raça Holandesa de vacas leiteiras (N = 34) vacinadas (210-240 dias de gestação) com vacina ultivariadas <i>E. coli</i>	As vacas alimentadas com CPL (e particularmente em combinação com Se) tiveram aumento de títulos específicos de anticorpos contra <i>E. coli</i> no soro / colostro e no soro de seus bezerros. A incidência de diarreia em bezerros não foi diferente entre os tratamentos.
CPL na dieta diária: - 200 g por um total de 84 dias	Raça Holstein de vacas leiteiras (N = 16) com uma fistula ruminal	A suplementação de CPL não teve efeito significativo sobre a concentrações séricas de Al e P no sangue, mas a CPL aumentou o nível de pH ruminal e acetato e diminuição de propionato e valerato ruminal.
CPL na dieta diária: - 200 g durante um total de 380 dias (a partir de dia 210 de gestação até o final da primeira lactação)	Raça Holstein de leite materno novilhas (N = 80)	O escore de condição corporal e o nível sérico de glicose no sangue foram significantes aumentou significativamente enquanto o nível de corpos cetônicos diminuiu na CPL novilhas alimentadas. Além disso, a CPL melhorou a avaliação dos parâmetros reprodutivos produção aumentada de leite.
Zeólito A (ZA) na dieta diária: - 10 g / kg - 20 g / kg, durante um total de 21 dias	Raça Holandesa de fistulado duplo (ru-homens e proximal duodeno) laticíniosvacas (N = 8)	A suplementação com ZA reduziu a digestibilidade ruminal do DM e fermentação de matéria orgânica, aumento da proporção de acetato e propionato e valerato diminuíram, enquanto os ácidos graxos totais e o pH ruminal não foram afetados. Nenhum efeito na digestão fecal do DM, foram observados matéria orgânica e digestão com Ca e Mg. O nível de P no líquido ruminal correlacionou-se negativamente com a ingestão média de ZA ( $r^2 = 75$ ; $p = 0,0003$ ), e menor digestibilidade de P resultou no nível diminuído de P inorgânico no soro. As vacas alimentadas com ZA mostraram um nível mais alto de Al já no líquido ruminal (14,31 e 13,84 mmol / L vs 6,33 mmol / L).
Zeólito natural (NZ) na dieta diária: - 1,40% para um total de 84 dias	Raça Holandesa de vacas leiteiras (N = 30)	A alimentação da NZ não afetou o nível de gordura do leite, mas resultou em dez maior nível de proteína do leite. Eficiência alimentar de N no leite N não diferiram e o nível de N na uréia no leite não foi influenciado pela NZ. O nível de amônia N não diferiu, assim como as proporções molares acetato / propionato não foram afetados pela NZ. O agente pode substituir custo-efetivamente o bicarbonato de Na como um aditivo de tampão de ruminante dieta láctea em lactação, a fim de evitar acidose subaguda.
CPL na dieta diária: - 1,25% - 2,50% para um total de 650 dias (a partir de 1 mês antes do esperado até o próximo período não período de lactação)	Raça Holandesa de vacas leiteiras (N = 52)	As vacas alimentadas com 2,5% de suplemento de CPL apresentaram incidência de paresia parturiente. Níveis séricos de Ca total, PO 4-2, Mg2+, K + e Na + não foram afetados pela suplementação a longo prazo com CPL. Esse tratamento dietético poderia ser usado como custo-benefício durante período não lactante para prevenção de paresia parturiente.
Os bezerros tratados foram alimentados através de um balde de mamilo durante o primeiro dia de vida com 3 L de colostro materno contendo 5 g / L CPL. Os animais controle foram alimentados com a mesma quantidade de colostro. A primeira mamada foi 2 horas após o nascimento.	Preto e branco raça manchada de bezerros recém-nascidos (N = 26)	Os bezerros alimentados com CPL (3 L + 15 g CPL) apresentaram nível de IgG 50% maior, horas após o nascimento, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas. No entanto, 24 e 48 horas após as diferenças de nascimento entre os grupos foram significativos ( $P < 0,001$ )
CPL na dieta diária (colostro: 0,75 L +, 1,5 L +, 0,75 L-, 1,5 L-): - 5 g / L - 5 g / L - 0 g / L - 0 g / L por um total de 2 dias (após nascimento)	Raça Holandesa de vacas recém-nascidas (N = 60)	Os bezerros alimentados com CPL (0,75 L + 5 g / L) apresentaram maior nível de IgG por 6 horas, mas não 24 e 48 horas após o nascimento. Os bezerros que receberam 1,5 L + 5 g / L de CPL tinham níveis mais altos de IgG após 6, 24 e 48 horas após o nascimento. A dose de 5 g / L de CPL, como adsorvedor mineral no colostro, significativamente elevou a taxa de absorção de IgG colostrado em bezerros recém-nascidos.

## Segurança e eficácia do CPL em vacas leiteiras e seus bezerros

Vários estudos toxicológicos provaram que certos zeólitos naturais, *e. g.* CPL são não-tóxicos e completamente seguros para uso em medicina humana e veterinária ( 25 ). O mais conhecido e o mais exaustivamente testado por sua segurança e eficácia como aditivo em alimentos para espécies animais de importante uso veterinário é o CPL de origem sedimentar que contém pelo menos 80% de CPL e 20% de minerais argilosos ( 98 ) (quadro 4). A eficiência reprodutiva é um fator chave para a rentabilidade do rebanho de laticínios. Entre vários parâmetros para estimar a eficiência reprodutiva, do parto até o primeiro intervalo de calor, do parto até o primeiro intervalo de serviço, calving até o novo intervalo de concepção, número de serviços por concepção e o intervalo do parto são os mais proeminentes (88). Esses parâmetros são afetados por um número significativo de fatores como balanço energético (107), idade (108), produção de leite (109), criação de gado (110), estado de saúde e gestão do rebanho, incluindo nutrição e moradia (109). Constatações que os zeólitos melhoram o status energético do gado leiteiro, especialmente no início da lactação (99), poderiam ser interpretados que a inclusão alimentar do CPL pode ter efeitos benéficos sobre a eficiência reprodutiva de bovinos leiteiros. Numerosas atividades biológicas de alguns tipos de zeólitos, e efeitos biológicos positivos observados previamente documentados até agora provavelmente podem ser atribuídos às propriedades de liberação do AOS. Ou seja, o grupo de autores que realizou pesquisa pioneira sobre zeólitos (CPL) em modelos animais e humanos na Croácia ( 32 ), reconsideraram criticamente suas observações anteriores e de outros autores, e também as descobertas mais recentes sobre os efeitos biológicos do Si e AOS em animais (principalmente cães, cavalos e bezerros), e propuseram que tais efeitos de vários ácidos silícicos coloidais (vários géis de sílica hidratados) e de alguns zeólitos, *por exemplo*, zeólito A e CPL, podem ser pelo menos parcialmente atribuídos às propriedades de liberação do AOS.

## COMENTÁRIOS FINAIS

A inconsistência observada em diferentes estudos sobre o uso de CPL natural e outros zeólitos como aditivos em alimentos para animais de companhia (cães e gatos) e cavalos, animais de fazenda (suínos, aves, pequenos e grandes ruminantes e abelhas) e peixes de criação podem ser atribuídos às diferenças no tipo de zeólito testado, tamanho de partícula, pré-tratamento e as dosagens utilizadas nesses estudos. De acordo com inúmeros dados científicos e práticos que são discutidos nesta revisão, zeólitos naturais e modificados, em particular, o CPL, devem ser considerados materiais nanoporosos que possuem um tremendo potencial para aplicações em medicina veterinária, especialmente na produção animal. Assim, é lógico que quantidades consideráveis de pesquisa estão em andamento para avaliar novas abordagens para aplicação do CPL em vacas leiteiras. Ou seja, nossa pesquisa atual é focada nos efeitos da modulação nutritiva por dieta com CPL em NEB, fertilidade, produtividade e incidência de mastite clínica para diagnóstico precoce do estresse oxidativo e respostas inflamatórias sistêmicas/locais envolvidas em distúrbios reprodutivos e produtivos em vacas leiteiras. Os resultados esperados deste estudo incluirão efeitos benéficos da modulação nutritiva pelo CPL na dieta em: (1) NEB, fertilidade e produtividade em relação à condição do corpo e paridade durante o período de transição e puerpério tardio e (2) incidência/gravidade de mastite subclínica em vacas leiteiras. No total, os resultados obtidos contribuirão em aspectos científicos e práticos e podem melhorar os parâmetros econômicos e de saúde em produção de gado na Croácia e no exterior.

## Reconhecimento

Este trabalho foi apoiado por uma doação da Fundação Científica Croata, Zagreb, Croácia, para o projeto no. IP-2014-09-6601, ModZeCow. O investigador principal do projeto é Marko Samardžija, DVM, PhD, atadático da Faculdade de Medicina Veterinária e Universidade de Zagreb, Croácia.