



MARIA CRISTINA DE SOUZA SILVA

**AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS EM
LEITÕES NA FASE DE CRECHE**

**LAVRAS – MG
2021**

MARIA CRISTINA DE SOUZA SILVA

**AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS EM LEITÕES NA FASE DE
CRECHE**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Agrícola, área de concentração em Construções, Ambiente e Tratamento de Resíduos, para a obtenção do título de Mestre.

Prof. Dra. Fátima Resende Luiz Fia
Orientador

Prof. Dra. Jaqueline de Oliveira Castro
Coorientadora

**LAVRAS – MG
2021**

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Silva, Maria Cristina de Souza.

Avaliação da utilização de antibióticos em leitões na fase
de creche / Maria Cristina de Souza Silva. - 2021.

88 p. : il.

Orientador(a): Fátima Resende Luiz Fia.

Coorientador(a): Jaqueline de Oliveira Castro.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal
de Lavras, 2021.

Bibliografia.

1. Antimicrobianos. 2. Desempenho. 3. Leitão. I. Resende
Luiz Fia, Fátima. II. de Oliveira Castro, Jaqueline. III. Título.

MARIA CRISTINA DE SOUZA SILVA

**AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS EM LEITÕES
NA FASE DE CRECHE**

EVALUATION OF ANTIBIOTICS USE IN PIGLETS IN THE NURSERY PHASE

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Agrícola, área de concentração em Construções, Ambientação e Tratamento de Resíduos, para a obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 10 de agosto de 2021.

Dr. Fátima Resende Luiz Fia – UFLA

Dr. Jaqueline de Oliveira Castro – UFLA

Dr. Vinicius de Souza Cantarelli - UFLA

Dr. Carlos Magno Rocha - M. EXTERNO

Prof. Dra. Fátima Resende Luiz Fia
Orientador

Prof. Dra. Jaqueline de Oliveira Castro
Coorientadora

*Aos meus pais, Francisca Maria de Souza e José
Sebastião da Silva, meu esposo e meu filho, por
todo apoio e suporte durante todo o caminho até
aqui.*

Dedico

AGRADECIMENTOS

A Deus, sempre presente em nossas vidas.

Aos meus pais, José Sebastião e Francisca Maria, por todo apoio, suporte e ensinamentos proporcionados. Em especial a minha mãe por sempre me incentivar a seguir meus objetivos.

Ao meu esposo, pelo apoio e companheirismo no meu dia-a-dia e o amor demonstrado todos os dias.

Ao meu filho, por ser uma criança especial e tornar meus dias mais cheios de luz e encanto.

À minha irmã Maria Izabel pelo amor, atenção e distrações necessárias.

Às professoras Fátima e Jaqueline, por toda orientação, confiança e incentivo no desenvolvimento desse trabalho.

Ao professor Vinicius Cantarelli, por me acompanhar durante este período acadêmico e ser um grande parceiro da execução deste trabalho.

À Universidade Federal de Lavras, ao Departamento de Engenharia Agrícola, ao Setor de Suinocultura, e a todos os professores que contribuíram para a minha formação pessoal e profissional.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos.

Aos alunos de pós-graduação Rhuan Filipe Chaves e Maíra Resende por todo o suporte.

Às minhas amigas Giovanna, Jenifer e Maisa por todo companheirismo, carinho e dedicação.

A todos que de alguma forma contribuíram para a conclusão dessa etapa.

Muito obrigada!

RESUMO

Objetivou-se avaliar o efeito da utilização de antibióticos utilizado de maneira contínua, sobre a saúde intestinal e o desempenho de leitões recém-desmamados na fase de creche, através de dois experimentos. O Experimento 1 foi realizado no Centro Experimental de Suínos, do Departamento de Zootecnia da Universidade Federal de Lavras - UFLA. Foram utilizados 80 leitões (machos castrados), do cruzamento de Matriz DB90 com Reprodutor LQ1250, peso inicial de $6,3 \pm 0,44$ kg e 23 dias de idade, distribuídos em blocos casualizados com 10 repetições e quatro leitões por parcela experimental em 2 tratamentos por 42 dias: dieta controle negativo sem a adição de nenhum aditivo (CN); controle positivo: CN + antibiótico. Experimento 2 foi conduzido no Centro Experimental localizado nas dependências da granja comercial Auma Alimentos, no município de Patos de Minas, Minas Gerais. Foram utilizados 144 leitões do cruzamento de Matriz DB90 com Reprodutor LQ1250, peso inicial de $6,5 \pm 0,44$ kg e 23 dias de idade, distribuídos em blocos casualizados com 6 repetições e 12 leitões por parcela experimental em 2 tratamentos por 42 dias: dieta controle negativo sem a adição de nenhum aditivo (CN); controle positivo: CN + antibiótico. Foram observadas diferenças significativas no Índice de Temperatura e Umidade (ITU) entre as cidades de Patos de Minas e Lavras aos 42 dias de experimento ($P < 0,05$), em que Lavras apresentou ITU = 78,7. No Experimento 1 foram observadas diferenças significativas no peso aos 42 dias bem como menor CA para os animais CP ($P > 0,05$), no Experimento 2 os animais do CP apresentaram maior GPD no período de 14 a 42 dias ($P > 0,05$). A morfologia intestinal não foi influenciada pelos tratamentos ($P > 0,05$). No Experimento 1, a atividade antioxidante SOD foi superior para os leitões do CP ($P < 0,05$), para o Experimento 2, a atuação da GST foi inferior nos animais do CP. Não houve diferença significativa entre os tratamentos para TNF- α bem como IL 1 β nos dias avaliados. Já IL-10, para o Experimento 1, foi menor no tratamento CP comparado ao CN no 10º dia de experimento ($P < 0,05$). Com a realização desse estudo, foi observada melhorias no desempenho dos animais, bem como redução nos índices de diarreia para os animais submetidos ao tratamento CP em ambos experimentos. Contudo, o uso do Sulfato de Colistina de maneira profilática apresentou melhores resultados quando comparado ao Halquinol utilizado como melhorador de desempenho.

Palavras-chave: Antimicrobianos. Desempenho. Leitão.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the effect of the use of antibiotics used continuously, on the intestinal health and performance of weanling piglets in the nursery phase, through two experiments. Experiment 1 was carried out at the Experimental Center for Swine, Department of Animal Science, Federal University of Lavras - UFLA. Eighty piglets (castrated males) from the cross between DB90 and LQ1250 breeder, initial weight of 6.3 ± 0.44 kg and 23 days of age were used, distributed in randomized blocks with 10 replications and four piglets per experimental plot in 2 treatments for 42 days: negative control diet without the addition of any additive (CN); positive control: CN + antibiotic. Experiment 2 was carried out at the Experimental Center located on the premises of the commercial farm Auma Alimentos, in the municipality of Patos de Minas, Minas Gerais. 144 piglets from the crossing of Matrix DB90 with LQ1250 broodstock, initial weight of 6.5 ± 0.44 kg and 23 days of age were used, distributed in randomized blocks with 6 replications and 12 piglets per experimental plot in 2 treatments for 42 days: negative control diet without addition of any additive (CN); positive control: CN + antibiotic. Significant differences were observed in the Temperature and Humidity Index (ITU) between the cities of Patos de Minas and Lavras at 42 days of experiment ($P < 0.05$), in which Lavras presented $ITU = 78.7$. In Experiment 1, significant differences were observed in weight at 42 days, as well as lower CA for the CP animals ($P > 0.05$), in Experiment 2 the animals from the CP generating higher GPD in the period from 14 to 42 days ($P > 0, 05$). Intestinal morphology was not influenced by treatments ($P > 0.05$). In Experiment 1, an antioxidant SOD activity was higher for the CP piglets ($P < 0.05$), for Experiment 2, the performance of GST for the lower CP animals. There was no significant difference between treatments for $TNF-\alpha$ as well as $IL\ 1\ \beta$ on the available days. $IL-10$, for Experiment 1, was lower in the CP treatment compared to the CN on the 10th day of the experiment ($P < 0.05$). With this study, improvements in animal performance were obtained, as well as a reduction in diarrhea rates for animals in CP treatment in both experiments. However, the use of Colistin Sulfate prophylactically showed better results when compared to Halquinol used as a performance enhancer.

Keywords: Antimicrobials. Performance. Piglet.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Fotomicrografias representativas de cortes histológicos.....	24
Figura 2-	Esquema ilustrando a parede do intestino delgado formada pelas túnicas mucosa, submucosa, muscular externa e serosa.....	25
Figura 3-	Ilustração em resumo das várias junções celulares encontradas nas células epiteliais do intestino delgado dos vertebrados, classificadas de acordo com a sua função primária.....	31
Figura 4-	Representação ilustrativa do papel protetor e patogênico da microbiota intestinal.....	33
Figura 5-	Bactéria filamentosa segmentada.....	34
Figura 6-	Diferenciação das células epiteliais intestinais através do estímulo da microbiota	36
Figura 7-	Células linfóides inatas.....	37
Figura 8-	Métodos de utilização dos antibióticos na produção animal.....	39

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1- Valores médios de temperatura do ar, umidade relativa e ITU durante o período de realização do Experimento 1..... 54
- Gráfico 2- Valores médios de temperatura do ar, umidade relativa e ITU durante o período de realização do Experimento 2..... 55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Dietas experimentais das fases pré-inicial 1, pré-inicial 2, inicial 1 e inicial 2 utilizadas no experimento 1.....	45
Tabela 2-	Dietas experimentais das fases pré-inicial 1, pré-inicial 2, inicial 1 e inicial 2 utilizadas no experimento 2.....	50
Tabela 3-	Efeito das dietas experimentais sobre o desempenho dos leitões do Experimento 1 durante o período experimental.....	53
Tabela 4-	Efeito das dietas experimentais sobre desempenho dos leitões do Experimento 2 durante o período de desafio.....	57
Tabela 5-	Incidência de diarreia durante o desafio (%)	58
Tabela 6-	Efeito das dietas experimentais sobre a altura de vilosidade, profundidade de cripta e relação V:C, em μm , de leitões desafiados com Sulfato de Colistina (Experimento 1).....	59
Tabela 7-	Efeito das dietas experimentais sobre a altura de vilosidade, profundidade de cripta e relação V:C, em μm , de leitões desafiados com Halquinol (Experimento 2)	59
Tabela 8-	Efeito das dietas experimentais a atividade antioxidante do jejuno em leitões do Experimento 1	60
Tabela 9-	Efeito das dietas experimentais a atividade antioxidante do jejuno em leitões do Experimento 2.....	60
Tabela 10-	Efeito das dietas experimentais sobre as concentrações de citocinas inflamatórias correspondentes ao décimo dia experimental	61

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	Pontos críticos no período de desmame.....	15
2.2	Condição ambiental na fase de creche.....	17
2.3	Fisiologia suína pós-desmame.....	19
2.4	Morfofisiologia do intestino delgado.....	22
2.5	Eficiência intestinal e sua importância para o crescimento animal.....	26
2.6	Características da microbiota de leitões desmamados.....	27
2.7	Respostas imunológicas de leitões desmamados.....	30
2.8	Uso de antibióticos na produção de suínos.....	37
2.9	Mecanismo de ação dos antibióticos.....	40
3	OBJETIVOS.....	42
3.1	Objetivo geral.....	42
3.2	Objetivos específicos.....	42
4	HIPÓTESES.....	43
5	MATERIAIS E MÉTODOS.....	44
5.1	Experimento 1	44
5.1.1	Comissão de ética de uso de animais.....	44
5.1.2	Localização do experimento.....	44
5.1.3	Animais e instalações.....	44
5.1.4	Tratamentos.....	44
5.1.5	Manejo.....	44
5.1.6	Delineamento experimental e análises estatísticas.....	46
5.1.7	Procedimentos experimentais.....	46
5.2	Experimento 2.....	48
5.2.1	Comitê de ética no uso de animais.....	48
5.2.2	Local de condução do experimento.....	48
5.2.3	Animais e instalações.....	48
5.2.4	Tratamentos.....	49
5.2.5	Manejo.....	49
5.2.6	Procedimentos experimentais.....	50
5.2.7	Delineamento experimental e análises estatísticas.....	53
6	RESULTADOS.....	54

7	DISCUSSÕES.....	62
8	CONCLUSÃO.....	71
	REFERÊNCIAS.....	72

1 INTRODUÇÃO

A suinocultura representa um grande setor do mercado de proteína animal no Brasil, responsável pela produção de 4,436 milhões de toneladas no ano de 2020, entretanto, diversos fatores associados à produção, principalmente quanto as fases críticas, dificultam o melhor desempenho da cadeia. Nesse sentido, o controle sanitário e ambiental constitui-se uma das chaves para o sucesso da produção.

Visando a redução de perdas causadas por agentes infecciosos, os antibióticos são comumente utilizados na suinocultura reduzindo a diarreia e melhorando o desempenho dos leitões desmamados. No entanto, o uso indiscriminado desses medicamentos tem causado preocupações quanto a saúde pública e dos animais, devido a presença de resíduos de antibiótico em produtos de origem animal e o desenvolvimento e propagação de cepas resistentes. (THACKER, 2013; CAO et al., 2019).

Restrições quanto ao uso dos antibióticos melhoradores de desempenho têm sido feitas ao longo dos anos em diferentes países pelo fato de seu uso de maneira indiscriminada. No Brasil, algumas moléculas já foram proibidas como melhoradores de desempenho na produção animal nas últimas décadas, incluindo o Sulfato de Colistina. Porém, ainda observamos a abordagem desses antimicrobianos na alimentação animal como profiláticos.

O objetivo deste estudo através de dois experimentos distintos foi avaliar o efeito da utilização do Sulfato de Colistina como aditivo profilático e o Halquinol como melhorador de desempenho em leitões na fase de creche.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Pontos críticos no período de desmame

Naturalmente (biologicamente), o desmame em suínos acontece em torno de 10 a 12 semanas de idade, de maneira gradual e corresponde com o desenvolvimento quase que completo do sistema epitelial, imunológico e nervoso do trato gastrointestinal (MOESER et al., 2017).

É um período considerado crítico e desafiador, pois os leitões são submetidos a diferentes fontes de estresse. São mudanças marcantes como separação da mãe e mistura de lotes, adaptação às instalações, ambiente e consumo de um alimento sólido (PLUSKE et al., 1997; WEARY et al., 2008). Todas essas alterações ocorrem em um momento em que os leitões são mais vulneráveis por ainda possuírem um sistema imunológico imaturo, ineficiência na termorregulação, menor capacidade digestiva e uma instabilidade da microbiota intestinal (LE DIVIDICH & HERPIN 1994; LALLÈS et al., 2007b; WANG et al., 2013).

Durante a amamentação, os leitões ingerem o leite da porca que é rico em gordura, lactose e caseína, sendo essa composição química compatível com a fisiologia digestiva dos animais nesse período (LALLÈS et al., 2004). Ao serem desmamados, passam a ingerir um alimento sólido e seco, pouco digestível, composto por proteína vegetal, amido e óleo. No entanto, os leitões não possuem um sistema digestório adequadamente desenvolvido, para o melhor aproveitamento desses nutrientes e, conseqüentemente, possuem um baixo desempenho (LANGE et al., 2010; KIM et al., 2012).

Redução na ingestão de alimento e ganho de peso na fase pós-desmame são uns dos principais pontos críticos da produção suína. Houve uma evolução muito grande em relação à produtividade dos animais, no entanto, estes pontos ainda limitam o resultado ótimo de produtividade, gerando perdas econômicas (CANTARELLI; AMARAL, 2013).

A redução drástica no consumo de ração gera um estado de desnutrição severa e crescimento restrito do leitão (LALLÈS et al., 2004). Segundo LE DIVIDICH; SÈVE (2000) a extensão e a duração da ingestão reduzida de ração após o desmame é variável. Estima-se que, até o final da primeira semana pós-desmame a ingestão de energia metabolizável (EM) é cerca de 60-70% do consumo de leite pré-desmame e é necessário aproximadamente, duas semanas pós-desmame para alcançarr a recuperação completa do nível de ingestão de EM no período pré-desmame.

Na fase de creche, os leitões não apresentam capacidade suficiente de sintetizar enzimas digestivas, o que justifica a formulação de dietas com alta digestibilidade e com a utilização de

ingredientes de melhor qualidade, com níveis adequados de proteína láctea, lactose e proteínas funcionais (CHAMONE et al., 2010). O conhecimento do perfil de enzimas endógenas dos leitões desmamados, permite determinar a capacidade digestiva destes animais e também possibilita definir o tipo de alimento que pode ser fornecido nesta fase, atendendo as exigências nutricionais dos leitões (TUCCI et al., 2011).

A capacidade do leitão em exercer funções digestivas e absorptivas, ou seja, de digerir e aproveitar o alimento consumindo, dependerá da integridade física do intestino e da quantidade de secreções hormonais e digestivas, que podem aumentar de acordo com a idade e a adaptação dos animais à dieta (LALLÈS et al., 2004; CHAMONE et al., 2010). Nas primeiras 24 horas após o desmame ocorrem alterações funcionais e estruturais no intestino delgado, resultando na diminuição da altura das vilosidades, bem como a redução da atividade específica de enzimas digestivas e absorptivas dos leitões. Fatores como ausência de imunoglobulinas e fatores de crescimento (presentes no leite da porca), presença de componentes antigênicos na ração e proliferação de certas bactérias no intestino, influenciam estas mudanças morfológicas (DONZELE; ABREU; HANNAS, 2002).

Além disso, devido as alterações que ocorrem nesse período pós-desmame, é possível observar uma alta incidência de diarreia associada a bactéria *Escherichia coli* enterotoxigênica (ETEC), além de uma redução do desempenho dos leitões (HEO et al., 2013). Ainda, de acordo com os mesmos autores, a diarreia se mantém ao longo de duas semanas após o desmame e representa um dos maiores problemas econômicos na produção de suínos, pelo de fato de estar associado a mortalidade dos animais.

Oferecer aos leitões um ambiente de qualidade, com controle sanitário e ambiental eficiente, é de extrema importância para alcançar o adequado desenvolvimento desses animais na fase de creche. Uma vez que, os leitões devem ser mantidos em sua zona de conforto térmico, para que todos os nutrientes absorvidos sejam utilizados para o seu crescimento e não para a manutenção da temperatura corporal (KUMMER et al., 2009). Devido a essas circunstâncias que acometem os suínos na fase de creche, a prática mais utilizada para superar esse período crítico, tem sido a utilização de antibióticos de maneira profilática na alimentação dos animais.

2.2 Condição ambiental na fase de creche

Segundo o NATIONAL RESEARCH COUNCIL (2012), a faixa de temperatura no qual acontece o mínimo desperdício de energia é chamada de zona termoneutra. Os limites superior e inferior são chamados de temperatura crítica, superior e inferior, respectivamente. O conceito de conforto térmico tem sido definido como a faixa de temperatura ambiente, dentro da qual a taxa metabólica está em seu nível mínimo. Nesta faixa de temperatura, não há sensação de frio ou calor e o desempenho do animal é otimizado.

Os animais homeotérmicos, classe na qual os suínos se encontram, possuem um sistema de controle da temperatura interna, que é acionado quando o ambiente externo apresenta situações desfavoráveis. Quando esses animais são submetidos a um ambiente com temperatura inferior à temperaturacorporal, ocorre dissipação de calor do seu corpo para o ambiente, processo normal quando tomadas como base as leis físicas de transferência de calor. Já quando ocorre um aumento da temperatura corporal, os receptores de calor reagem, acionando mecanismos responsáveis pela dissipação do calor corpóreo extra, como o aumento do ritmo respiratório, a vasodilatação periférica, dentre outros mecanismos fisiológicos e comportamentais (FERREIRA, 2000).

Em condições de frio, com a perda de calor para o ambiente, a energia disponível para o seu crescimento é mínima, principalmente quando se é fornecida a mesma concentração energética nas dietas (FERREIRA, 2000). De acordo com KIEFER et al. (2010), o desempenho dos leitões na creche é influenciado pelos fatores climáticos. O microclima no interior das instalações exerce efeitos diretos e indiretos em todas as fases de produção.

Os leitões respondem às mudanças de temperatura com alterações fisiológicas (BARROS, 2010) e comportamentais (HUYNH et al., 2005). PERALES (2007), em seu estudo relatou que os leitões alojados em temperatura ambiental de 29°C, quando comparados com os alojados em 25°C, apresentaram melhora na digestibilidade e retenção dos nutrientes consumidos. No entanto, esta melhora não se traduziu em maior ganho de peso ou conversão alimentar.

Atualmente, muitas granjas suinícolas brasileiras observam médias diárias de temperatura acima da zona de conforto térmico dos suínos, até mesmo na fase de creche. Neste caso, o ambiente passa a ser um fator limitante para o máximo desempenho desses leitões.

CERQUEIRA (2013) em sua pesquisa, avaliou o desempenho de leitões desmamados alimentados com diferentes níveis de plasma desidratado por *spray-dried* e esses animais foram mantidos em situação de aquecimento ambiental. No período de 28 a 49 dias de idade, não houve diferença nos valores de peso final e GPD em nenhum dos tratamentos, mas observaram um efeito

da temperatura ambiental sobre as variáveis de Consumo de Ração Diário (CRD), Consumo Diário de Lisina Digestível (CDLD) e Consumo Diário de Energia Metabolizável (CDEM) dos leitões. No período total, de 28 a 63 dias de idade, os leitões mantidos no calor tiveram menor peso final, GPD, CRD, CDLD e CDEM quando comparados aos animais mantidos em ambientes de conforto térmico. A justificativa na queda do desempenho foi a redução no consumo voluntário destes animais, como forma de adaptação, diminuindo a geração de calor nos processos digestivos, absorptivos e metabólicos.

MANNO et al. (2005) observaram que animais de 15 a 30 kg, mantidos sob estresse de 35°C, apresentaram consumo de 12,3% a menos de ração dos animais mantidos em conforto térmico. O estresse térmico é um dos maiores causadores de perdas no sistema produtivo (NÄÄS et al., 2014). Sendo as variáveis comumente utilizadas para avaliação do desempenho produtivo em suínos: consumo de ração, ganho de peso diário, conversão alimentar e taxa de mortalidade (BARROS, 2014).

A redução no consumo provavelmente é um mecanismo de defesa para redução da quantidade de calor resultante dos processos digestivos e metabólicos, relacionados principalmente à ingestão de alimento.

A condição da temperatura ambiental acima da zona de conforto térmico dos leitões, na fase de creche, também pode atuar sobre a integridade das vilosidades intestinais e causar danos no epitélio afetando diretamente a sua função de barreira e a absorção de nutrientes, prejudicando o desempenho desses leitões. LIU et al. (2009), observaram alterações severas na morfologia intestinal de leitões submetidos ao estresse por calor. Na avaliação da altura das vilosidades intestinais, realizada no duodeno, jejuno e íleo, foram observadas diferenças já no primeiro dia de avaliação.

Por ter uma elevada taxa de renovação celular, o epitélio das vilosidades intestinais possui uma rede capilar abundante, que permite a constante troca de nutrientes. Sob temperaturas elevadas, o fluxo sanguíneo sistêmico é redistribuído para apoiar o coração, o cérebro e outros órgãos vitais, bem como para dissipar calor através da circulação periférica. A isquemia gastrointestinal inevitavelmente afeta a microcirculação, prejudicando o epitélio das vilosidades intestinais. Danos morfológicos no epitélio de vilosidades intestinais afeta definitivamente a digestão de alimentos, a absorção de nutrientes e a conversão alimentar. O tempo de reparação da estrutura morfológica do intestino é muito importante para os animais se adaptarem às temperaturas elevadas e recuperar o desempenho esperado (LIU et al., 2009).

De forma geral, o desempenho produtivo dos leitões na fase de creche é comprometido quando o ambiente térmico está inadequado, causando redução de ganho de peso, conversão

alimentar ruim e também pode elevar as taxas de mortalidade (BARROS, 2014). YU et al. (2010) observaram alteração na expressão gênica de enterócitos após o estresse por calor, com aumento na expressão de HSP70, HSP90 e HSP27, proteínas que estão diretamente relacionadas com a citoproteção induzida pelo tratamento térmico, através da regulação da regeneração e proliferação das células.

Além disso, a baixa capacidade de acidificarem o estômago e a ineficiente secreção e atividade das enzimas gástricas e pancreáticas, somado às tensões sociais e ambientais profundas, bem como alterações agudas, tanto no padrão de consumo e no tipo de dieta (DAVIDICH e SÈVE, 2000) geram severas diarreias, em especial, a colibacilose pós-desmame causada, principalmente, pela proliferação de *E. coli* enterotoxigénica (ANAMI, 2008; WELLOCK et al., 2008), e a proliferação de bactérias proteolíticas (HEO et al., 2009), que produzem como produtos finais da fermentação os ácidos graxos de cadeia ramificada (AGCR), NH₃, e compostos como fenóis, indóis e aminas biogénicas (WILLIAMS et al., 2005).

2.3 Fisiologia suína pós-desmame

Na suinocultura tecnificada, os leitões são desmamados entre 21 e 24 dias de idade (SANTOS et al., 2019), fazendo-se necessário a adoção de uma série de medidas nutricionais e de manejo, para que não haja interferência no desempenho dos animais. Com isso, torna-se notória a necessidade de se entender a fisiologia digestiva dos animais, buscando assim, atender as exigências dos mesmos, a fim de manter a integridade fisiológica dos leitões recém desmamados (ALMEIDA et al., 2017).

Após o desmame, um dos fatores a ser levado em consideração, é a mudança na dieta dos animais, os quais se alimentavam de um alimento líquido altamente digestível (o leite) e passam a ingerir alimentos mais sólidos, com maior utilização de produtos de origem vegetal, que possuem menor digestibilidade, havendo ainda, a presença de fatores anti-nutricionais, os quais impactam negativamente na absorção dos nutrientes, como é o caso da soja, que é a principal fonte proteica utilizada na dieta de suínos (Garcia et al., 2018 & Karasova et al., 2021).

Segundo Montagne et al. (2007), a fase pós desmame pode ser dividida em uma fase aguda representada pelos cinco primeiros dias imediatamente após o desmame e uma fase adaptativa logo em seguida. Esses cinco primeiros dias, é considerado o período em que os leitões sofrem o estresse mais severo do desmame (LI et al., 2018).

De acordo com Burrin & Stoll (2003), a principal diferença entre essas fases, está associada ao consumo de ração e os impactos no TGI, já que o consumo de matéria seca

compatível com aquele do período pré-desmame, só acontece entre 7 e 14 dias pós-desmame. Melhor dizendo, a deficiência em energia e nutrientes na fase aguda pode comprometer a recuperação e desenvolvimento do TGI na fase subsequente.

Ao serem desmamados, os leitões passam a receber alimentos sólidos na dieta, fazendo com que haja baixo consumo dos animais nos primeiros dias. Assim, torna-se interessante a realização de fornecimento gradual de dietas sólidas ainda no período de lactação dos leitões, promovendo assim uma adaptação dos animais, fazendo com que os mesmos não sofram impactos negativos devido à mudança brusca de alimento na transição para a fase de creche (CHAMONE et al., 2010).

Na fase aguda, a redução do consumo de ração leva à uma menor taxa da proliferação celular, síntese proteica e atrofia das vilosidades (BURRIN & STOLL, 2003). Tornando a fase de desmame, de acordo com alguns autores, uma fase de transição de imunidades, a qual se torna ativa após a separação dos leitões da fêmea suína.

Contudo, os leitões ainda não apresentam uma capacidade fisiológica efetiva, visto que há uma baixa produção de enzimas endógenas, bicarbonato e muco, os quais atuam na digestão e absorção dos nutrientes (MALHEIROS, 2018). E os componentes da dieta na fase de desmame, como glicinas e lectinas presentes na proteína vegetal, são fatores que contribuem para a hiperplasia das criptas e da lâmina própria em resposta a hipersensibilidade intestinal a esses componentes (DREAU & LALLES, 1999). Contudo, essa resposta contribui para o desenvolvimento da resposta imunológica adaptativa pelo aumento da densidade das células linfóides na mucosa intestinal (KELLY & COUTTS, 2000). Isto significa, que, é possível observar diversas alterações enzimáticas, morfológicas e inflamatórias no trato gastrointestinal (TGI) dos leitões neste período (PLUSKE et al., 2013).

Na fase adaptativa, ocorre um aumento no consumo de ração comparado a fase anterior. Essa recuperação na ingestão de alimento, pode ser representada pelo desenvolvimento do TGI. A fase adaptativa do desmame também é representada pelo aumento da secreção de enzimas digestivas, como proteases gástricas, proteases pancreáticas e atividade da α -amilase (BACH KNUDSEN & JORGENSEN, 2001). O epitélio do intestino delgado representado pelas vilosidades e criptas sofrem alterações no momento do desmame. As células epiteliais desempenham funções importantes, como digestão e absorção de nutrientes, além de formarem uma barreira contra patógenos e substâncias tóxicas presentes no lúmen intestinal (YANG et al., 2013).

Em um estudo realizado por Guevarra et al. (2018), notou-se que o processo de desmame alterou visivelmente a composição e as capacidades funcionais da microbiota intestinal dos

leitões, sendo que essas mudanças após o desmame, podem levar a um aumento da suscetibilidade dos mesmos à diarreia, por exemplo. Visto que, a presença de algumas bactérias patogênicas capazes de secretar enterotoxinas como por exemplo, a *E. coli* e *Salmonella spp.* provocam diarreias e outros distúrbios fisiológicos nos animais (GALVEZ et al., 2020 & SILVA et al., 2020).

A manutenção do baixo valor de pH no estômago (2,0 - 4,0), é importante para que ocorra a conversão do pepsinogênio em pepsina dando início ao processo da digestão proteica, bem como evitar a proliferação das bactérias patogênicas (VIOLA & VIEIRA, 2003), que utilizam os substratos proteicos, os quais não são digeridos completamente como substrato para seu desenvolvimento e causam distúrbios fisiológicos como diarreia.

Por isso Rostagno & Pupa (2018), salienta a importância do HCL nessa situação, visto que, uma das suas funções, é a eliminação de patógenos promovendo a diminuição das infecções entéricas. Entretanto, leitões recém desmamados apresentam uma baixa produção do HCL e um pH mais elevado em relação aos animais adultos, o que ajuda a justificar os problemas de desordens intestinais ocasionados pela maior ineficiência em manter o pH gástrico mais ácido.

Além disso, o desmame altera o desenvolvimento de funções da barreira do trato gastrointestinal do leitão, gerando sérios prejuízos, que refletirão negativamente no seu desempenho por toda a sua vida (PLUSKE; TURPIN; KIM, 2018).

O estresse induzido pelo desmame dos leitões, pode desencadear o estresse oxidativo pelo aumento das espécies reativas de oxigênio (ROS, do inglês reactive oxygen species) e diminuição da atividade antioxidantes, contribuindo para distúrbios intestinais (WEI et al., 2017). O dano oxidativo é geralmente associado as altas concentrações de ROS, no entanto, um nível baixo dessas espécies é capaz de ativar as vias de sinalização importantes de proliferação celular e proteção pelo sistema imune (FINKEL, 2003).

O estresse oxidativo é frequentemente correlacionado ao processo inflamatório. O aumento da concentração de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6 pode reduzir a expressão de proteínas das tight junctions e, conseqüentemente, prejudicar a função de barreira (AL-SADI et al., 2009 ; SUZUKI et al., 2011).

De acordo com Xu et al. (2014), existe uma correlação entre microrganismos e estresse oxidativo. Foi relatado que *Lactobacillus* estava negativamente correlacionado com o estresse oxidativo, mas por outro lado, a *E. coli* apresentou correlação positiva ao estresse oxidativo no intestino de leitões desmamados.

O desenvolvimento do sistema imune da mucosa, ocorre simultaneamente com a colonização microbiana intestinal dos leitões recém-nascidos. Estudos demonstraram que a

maturação imune, é influenciada diretamente pela microbiota que coloniza o intestino no início da vida dos animais (GEUKING et al., 2011; OHNMATCH et al., 2011; LEWIS et al., 2012).

De acordo Lewis et al. (2012), a diversidade microbiana do intestino de leitões provavelmente, afeta o número de células T efectoras CD4 + , bem como IgG sérico. Nos sistemas atuais de criação de suínos, os leitões são constantemente expostos a antibióticos, principalmente para prevenir o desenvolvimento de doenças respiratórias e intestinais.

Schokker et al. (2014), avaliaram diferentes condições ambientais após o nascimento de leitões ainda na maternidade, buscando investigar a colonização microbiana e o desenvolvimento imunológico intestinal. As condições avaliadas foram de leitegadas que não sofreram nenhum tipo de manejo, leitegadas que receberam uma dose de antibiótico no quarto dia após o nascimento e leitegadas que receberam a mesma dose de antibiótico do grupo anterior somado aos manejos iniciais, como pesagem e identificação. Foi observado que, os animais que não passaram por nenhum tipo de manejo tenderam a ter maior abundância de *Lactobacillus* quando comparados aos grupos tratados. Uma maior abundância de *Lactobacillus* poderia explicar a comunicação entre a microbiota e as células imunológicas do hospedeiro, uma vez que, já foi demonstrado que diferentes cepas desses microrganismos podem modular a expressão de vias imunes (VAN BAARLEN; WELLS; KLEEREBEZEN, 2013).

2.4 Morfofisiologia do intestino delgado

A digestão inicia na cavidade oral e continua no estômago e no intestino delgado (ID). Esse último representa o sítio terminal da digestão dos alimentos e nele ocorre a absorção dos nutrientes e secreção endócrina (GARTNER; HIATT, 2007).

O intestino delgado (ID) dos animais é local onde situam-se as vilosidades, as quais atuam na absorção dos nutrientes (Dong et al., 2020). As vilosidades revestem o epitélio intestinal e amplificam a área de superfície para o processo de digestão e absorção de nutrientes, enquanto as criptas localizadas na base das vilosidades, possuem células importantes para a constante renovação celular do epitélio (ZHANG & XU, 2006). O epitélio intestinal é constituído por uma monocamada de células epiteliais, que realizam funções primárias na digestão e absorção de nutrientes. E através do arranjo entre as células, formam uma barreira que impede o fluxo de patógenos luminiais e substâncias tóxicas (BLACHIER; WU; YIN, 2013).

O ID tem uma alta taxa de utilização de nutrientes através das vísceras drenadas pelo sistema porta, que incluem o estômago, intestinos, pâncreas e baço (WANG et al., 2018). Nos suínos, representa cerca de 5% do peso corporal e é responsável por 20-35% da síntese proteica e gasto energético de todo o corpo (WANG et al., 2018). Possui desenvolvimento acelerado nos

primeiros dias de vida dos leitões, com a área de absorção podendo aumentar cerca de 50% no primeiro dia após o nascimento e 100% durante os primeiros 10 dias de vida (MARION; DIVIDICH, 2003).

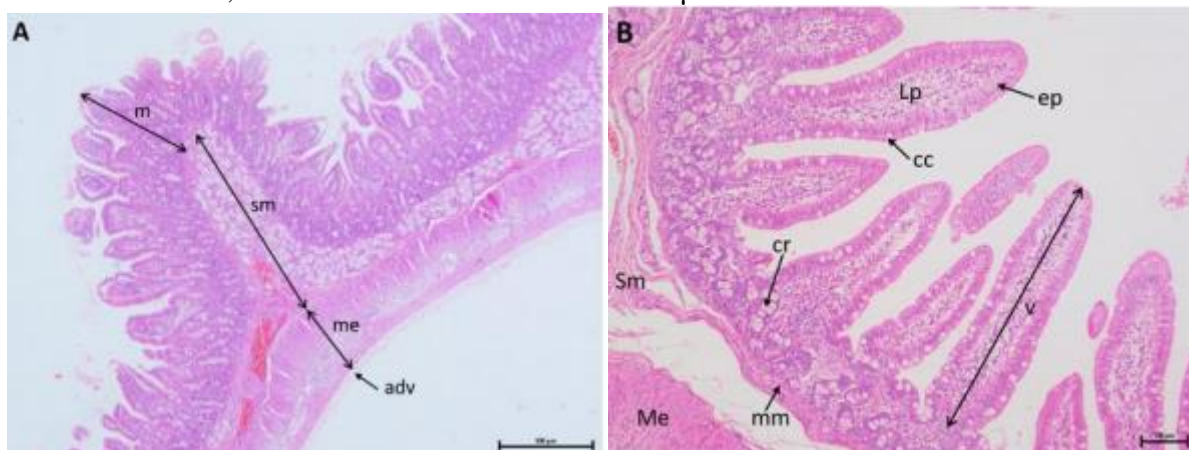
O ID possui três segmentos, sendo eles o duodeno, o jejuno e o íleo. Sua parede, assim como a do restante do tubo digestório, é formada por quatro camadas ou túnicas concêntricas: mucosa, submucosa, muscular externa e serosa ou adventícia (Figura 2.) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Na superfície interna do ID observam-se várias estruturas que aumentam a área de absorção de nutrientes: as pregas, as vilosidades (ou vilos), as microvilosidades (ou microvilos) e as criptas de Lieberkühn (GARTNER; HIATT, 2007).

As pregas são estruturas permanentes, de formato semilunar, circular ou espiral. São observadas a olho nu e representam dobras da mucosa e da submucosa (Figura 1. A), sendo mais desenvolvidas no jejuno.

As vilosidades são projeções microscópicas formadas pela lâmina própria, recoberta pelo epitélio de revestimento. O eixo central de cada vilosidade contém alças capilares, um canal linfático, que termina em fundo cego, e algumas células musculares lisas, rodeadas por um tecido conjuntivo frouxo rico em células de defesa. As microvilosidades são especializações da membrana plasmática apical da célula epitelial de revestimento das vilosidades intestinais e só podem ser observadas na microscopia eletrônica. Esses três tipos de projeções aumentam cerca de 600 vezes a área absorptiva do ID. O epitélio de revestimento invagina em direção à lâmina própria, formando as glândulas intestinais ou criptas de Lieberkühn, que também aumentam a área de superfície do ID (Figura 1. B) (GARTNER; HIATT, 2007).

Figura 1. Fotomicrografias representativas de cortes histológicos, corados com hematoxilina e eosina, do duodeno de leitões alimentados com dietas contendo óleos funcionais. A. Parede do duodeno com suas túnicas mucosa (m), submucosa (sm), muscular externa (me) e adventícia (adv). A projeção formada pela mucosa e submucosa constitui uma prega. Barra: 500 μ m. B. Detalhe de parte mucosa duodenal ilustrando uma vilosidade (v), projeção da lâmina própria (Lp) e do epitélio de revestimento (Ep). Esse epitélio evidencia enterócitos e células caliciformes (CC). Cr: criptas; mm: muscular da mucosa; Sm: submucosa; Me: muscular externa. Barra: 100 μ m.



Fonte: Andrade (2021)

Considerando as túnicas do ID, a mucosa é a mais interna, em contato com a luz do órgão, e é constituída pelo epitélio de revestimento simples cilíndrico, uma lâmina própria subjacente e a muscular da mucosa. O epitélio de revestimento recobre as vilosidades e a superfície entre elas e é constituído, principalmente, pelos enterócitos e pelas células caliciformes. Esse epitélio é contínuo com o epitélio das criptas, formado por enterócitos, células caliciformes, células enteroendócrinas, células de Paneth e células-tronco (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

A lâmina própria, composta por tecido conjuntivo frouxo com vasos sanguíneos e linfáticos, fibras nervosas e fibras musculares lisas, preenche o centro das vilosidades intestinais, onde as células musculares lisas são responsáveis pela movimentação rítmica, auxiliando na absorção dos nutrientes (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017). Seguindo do lúmen em direção à camada muscular da mucosa, a lâmina própria é comprimida pelas numerosas criptas, reduzindo-se a finas lâminas de tecido conjuntivo frouxo com grande vascularização (GARTNER; HIATT, 2007).

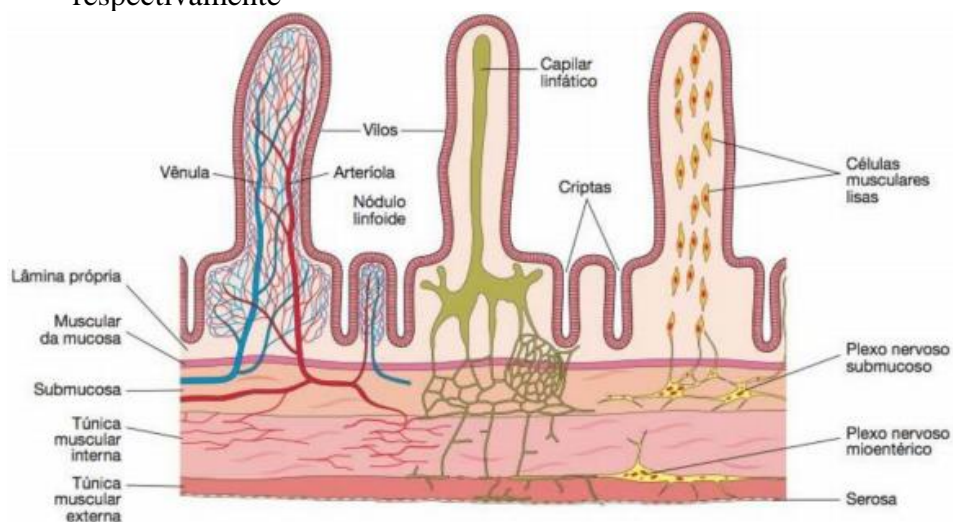
A lâmina própria e a submucosa do intestino delgado são ricas em células linfóides, apresentando agregados de nódulos linfóides (GALT: tecido linfóide associado ao tubo digestório), que são mais numerosos no íleo e, neste órgão, são conhecidos como placas de Peyer (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017). A função primária de defesa contra potenciais patógenos que possam entrar através de epitélios de superfície vulneráveis é executada pelo sistema imunológico da mucosa. Como função secundária, o sistema imune intestinal tem a capacidade

de discriminar entre antígenos associados a patógenos e comensais, expressando respostas ativas contra os primeiros e tolerância aos últimos (BLACHIER et al., 2013).

A morfologia e conseqüentemente a integridade desta mucosa, dependerá dos nutrientes fornecidos aos animais, e quando ocorrer o desmame e posteriormente mudança de dieta, haverá uma influência negativa dessa troca sob as vilosidades, o que irá interferir na altura das mesmas e conseqüentemente na absorção dos nutrientes (Campbell et al., 2013).

O funcionamento ideal do intestino delgado está relacionando com vilosidades longas, no entanto, após o desmame há um período de atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas. Segundo Pluske et al. (1997), a principal causa dessas alterações morfológicas, é o consumo de alimento, ou seja, após o desmame, a baixa ingestão energética pode comprometer a morfologia do intestino delgado. Resultados encontrados por García et al. (2016), demonstraram encurtamento das vilosidades de leitões desmamados precocemente aos 14 dias de idade, quando comparado aos leitões desmamados aos 21 dias de idade.

Figura 2: Esquema ilustrando a parede do intestino delgado formada pelas túnicas mucosa, submucosa, muscular externa e serosa. São observadas três vilosidades com sua irrigação sanguínea (à esquerda), circulação linfática (centro) e inervação (à direita). Células musculares lisas, ilustradas a direita, são responsáveis pela movimentação das vilosidades. Na submucosa e na muscular externa são encontrados os plexos submucoso e mioentérico, respectivamente



Fonte: Junqueira (2017).

2.5 Eficiência intestinal e sua importância para o crescimento animal

Leitões possuem alta susceptibilidade a patógenos bacterianos, estresse oxidativo e inflamação, ocasionando à redução no desempenho do crescimento, altas taxas de mortalidade, morbidade e comprometimento do bem-estar animal (OMONIJO et al., 2018).

O termo saúde intestinal pode ser descrito como a homeostase no trato gastrointestinal (TGI), no que está relacionado a sua estrutura e função, por meio da interação entre a microbiota e o hospedeiro, a integridade da barreira epitelial e a funcionalidade do sistema imune da mucosa (PLUSKE; TURPIN; KIM, 2018).

Alguns fatores são fundamentais para a manutenção da saúde intestinal, como digestão e absorção eficazes dos alimentos, ausência de doenças gastrointestinais, microbioma intestinal normal e estável, estado imune efetivo e bem-estar (BISCHOFF, 2011). Entretanto, a saúde intestinal pode ser comprometida não somente quando há manifestação de doenças, mas também pode estar relacionada com o baixo consumo de ração após o desmame, que acarreta na ausência de nutrientes no lúmen, além do estresse e outros desafios associados a esse desmame, que causam alterações nas funções e estruturas do TGI (CELI et al., 2017).

O TGI desempenha papel importante na regulação das funções imunológicas do indivíduo, sendo essenciais para o funcionamento biológico e homeostase de todas as funções do corpo do animal (PLUSKE; TURPIN; KIM, 2018). As funções absorptivas e protetoras do intestino delgado são dependentes da integridade do seu epitélio (UMAR, 2010). A microbiota intestinal desempenha um papel importante na regulação do metabolismo e na maturação da imunidade desse órgão (LIANG; WU; JIN, 2018). Em humanos e outros animais, a microbiota é vasta e diversificada e apresenta, aproximadamente, 100 trilhões de microrganismos (LI et al., 2018). A relação do intestino com esses microrganismos é dinâmica e sensível a inúmeros fatores ambientais, em especial à dieta (OMONIJO et al., 2018). Sob condições estressantes, o sistema imunológico é suprimido, provocando à inflamação crônica do intestino delgado (PLUSKE; TURPIN; KIM, 2018).

O estabelecimento da microbiota intestinal desempenha um papel crucial na proliferação e maturação do tecido linfóide associado à mucosa do intestino (GALT), bem como no recrutamento de células de defesa plasmáticas e células T secretoras de imunoglobulinas A (IgA) para os locais das mucosas (BOURGOT et al., 2014). Os sinais derivados da microbiota, influenciam a comunicação entre as células epiteliais e as células dendríticas do intestino, modulando, assim, a natureza e a intensidade das respostas das células B e T intestinais (BOURGOT et al., 2014).

Bactérias comensais são importantes na regulação da homeostase lipídica sistêmica e

alterações nos níveis desses metabólitos, podem influenciar na função imune (BRESTOFF; ARTIS, 2013). Estas bactérias são necessárias para a produção de ácidos biliares e ácidos graxos de cadeia curta, ambos apresentando propriedades anti-inflamatórias. Além disso, atuam como fontes de vitaminas e aminoácidos em nível intestinal (BRESTOFF; ARTIS, 2013).

2.6 Características da microbiota dos leitões desmamados

O trato gastrointestinal dos mamíferos (TGI) abriga de 500 a 1000 espécies bacterianas que desempenham papéis importantes na saúde e doença do hospedeiro (KIM e ISAACSON, 2015). Os colonizadores bacterianos do intestino, são extremamente importantes no estabelecimento inicial da complexa comunidade microbiana no intestino. Acredita-se que, o microbioma intestinal desempenhe muitas funções importantes na saúde e no crescimento dos animais, incluindo a redução na incidência de doenças infecciosas, inflamatórias e outras doenças imunológicas (SCHOKKER et al., 2004; MULDER et al., 2009), além de contribuir para o metabolismo geral e, portanto, para o crescimento do animal.

O desmame é um evento estressante na vida de um suíno e pode perturbar o microbioma intestinal do leitão, o que pode gerar problemas de desempenho, saúde e crescimento (NIEWOLD, 2007). Ainda de acordo com o mesmo autor, os leitões vivenciam uma grande variedade de estresses, como desafios fisiológicos, ambientais e sociais durante a transição de desmame. Isso é importante para a suinocultura, visto que as mudanças na composição da microbiota intestinal após o desmame, pode gerar um aumento da suscetibilidade dos leitões à diarreia na fase pós-desmame. Conseqüentemente, isso promove perdas econômicas para os suinocultores (KHAN e NAZ, 2013).

Durante a transição do desmame, a dieta dos leitões muda abruptamente de um leite com alto teor de gordura e baixo teor de carboidratos, para alimentos com baixo teor de gordura e um alto teor de carboidratos. Essa alteração na dieta pode provocar à redução da proliferação de células epiteliais intestinais (AHMED et al., 2014). De acordo com Abudabos et al. (2015), a dieta molda o microbioma intestinal de leitões durante os períodos de amamentação e desmame.

Embora, esses estudos têm enfatizado a grande importância da microbiota no início da vida para o crescimento, o desenvolvimento do sistema imunológico e a saúde dos leitões, dispõe de informações disponíveis limitadas em relação à estrutura e a função do microbioma intestinal de leitões no início da vida, associadas ao desempenho de saúde e crescimento dos animais.

A relação mutual existente entre os microrganismos e o hospedeiro é caracterizada pela contribuição da microbiota em processos fisiológicos para o animal, em troca de um ambiente

favorável e também pela obtenção de nutrientes para a sobrevivência dessa população (KAMADA et al., 2013). As maiores contribuições estão relacionadas a digestão e fermentação de carboidratos, produção de vitaminas, diferenciação do epitélio e manutenção da barreira intestinal, assim como o desenvolvimento do sistema imunológico do animal (GRESSE et al., 2017).

A composição da microbiota intestinal se tornou alvo de inúmeras pesquisas, que buscam compreender melhor a função dessa população de microrganismos na saúde animal. Segundo Palmer et al. (2007), essa composição não é considerada estática e se altera ao longo do tempo através de uma sucessão de microrganismos que finaliza em uma comunidade clímax, mais estável. De acordo com Isaacson e Kim (2012), mesmo após o estabelecimento da comunidade clímax, ocorrem mudanças contínuas na composição da microbiota em resposta aos microrganismos presentes em diferentes ambientes, doenças e em situações de estresse, bem como a composição nutricional da dieta.

Além disso, a colonização no início da vida fornece condições favoráveis à colonização subsequente através de um ambiente adequado, produção de substratos e proteção (HOUGHTLING e WALKER, 2015).

Nos suínos, a colonização do trato gastrointestinal inicia-se com o nascimento, quando os leitões são expostos a uma enorme variedade de microrganismos presentes desde o canal do parto até o ambiente em que nascem. Enquanto permanecem com a fêmea no período de amamentação, os leitões estão em constante contato com as fezes, pele e mucosa da porca que representa um papel importante nesse processo de colonização inicial (THOMPSON et al., 2008).

De acordo com Frese et al. (2015), o leite desempenha um papel importante na seleção de alguns microrganismos intestinais e conhecer quais populações microbianas são influenciadas pelo leite até o desmame, fornece informações sobre como mudanças nutricionais pode modular essa microbiota. Segundo Zivicovic et al. (2013), há uma hipótese de que os glicanos secretados no leite humano têm um efeito controlador da microbiota de bebês que estão amamentando, entendido como “microbioma orientado pelo leite”. Os glicanos encontrados no leite humano são estruturalmente semelhantes ao leite da fêmea suína.

Assim sendo, a numerosa presença de *Bacteroides* antes do desmame está relacionada com a habilidade em utilizar monossacarídeos e oligossacarídeos presentes no leite da porca, enquanto que a maior presença de *Prevotella* pós-desmame, está relacionada com a degradação de hemicelulose presente nas rações (BARRETO, 2019).

O desmame é um evento importante para os leitões e é um desafio para o seu desenvolvimento a partir do momento em que são submetidos às adaptações nutricionais,

imunológicas e psicológicas (HU et al. 2014), que podem resultar em alterações drásticas da microbiota do trato gastrointestinal, refletindo em falta de apetite, menor consumo de ração e queda no desempenho (ISAACSON e KIM, 2012).

A fermentação por microrganismos no TGI é essencial para o suíno, e como produto dessa fermentação de componentes da dieta que não foram absorvidos no intestino delgado, os ácidos graxos voláteis (AGV) atuam na absorção de água e Na^+ , controla o pH e, por consequência, ocorre a inibição de patógenos (LALLÈS et al., 2007b).

A alteração do equilíbrio da microbiota intestinal é conhecida como disbiose e é um fator importante no desencadeamento de distúrbios intestinais como a diarreia, associados a presença de patógenos específicos como a *E. coli*, *Clostridium perfringens* e *Brachyspira* (COSTA et al., 2014; MINAMOTO et al., 2014; WARD et al., 2016).

A diarreia acomete os leitões nas primeiras semanas pós-desmame e pode ser responsável por grandes perdas econômicas no sistema de produção. De acordo com Gresse et al. (2017), diferentes estudos realizados durante a transição do desmame demonstraram redução nas bactérias do grupo *Lactobacillus*, enquanto o *Clostridium spp.*, *Prevotella spp.* e *E. coli*, foram impactados positivamente. Os *Lactobacillus spp.* são conhecidos pelo seu papel em prevenir a colonização de patógenos por mecanismo de competição por nutrientes e sítios de ligação, produção de antimicrobianos como bacteriocinas e ácido láctico (HAMMES et al., 2006).

Entre os patógenos causadores de diarreia pós-desmame, a *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), é o principal agente infeccioso responsável pela mortalidade de leitões nas primeiras semanas após o desmame. (MALKEBEEK et al., 2013).

Os fatores de virulência da ETEC estão relacionados a adesão às microvilosidades dos enterócitos no intestino delgado e a produção de enterotoxinas que induzem alterações funcionais das células (NAGY e FEKET, 1999). Segundo Zimmermann et al. (2010), receptores para F4 são expressos nos enterócitos do nascimento a idade adulta, tornando os suínos de todas as idades susceptíveis à infecção. Após a adesão, enterotoxinas são produzidas pela bactéria que são capazes de alterar o balanço eletrolítico do intestino delgado.

As principais enterotoxinas encontradas são a termolábil (LT) e termoestável (ST), que são divididas em duas classes STa e STb. As toxinas LT possuem uma boa capacidade antigênica comparadas as toxinas ST (NAGY & FEKET, 2005). Ainda de acordo com os mesmos autores, o mecanismo básico de ação dessas toxinas resulta em alterações nas células do intestino delgado, provocando um aumento da secreção de água, Na^+ e Cl^- e, ao mesmo tempo, uma diminuição na absorção de líquido.

2.7 Respostas imunológicas de leitões desmamados

Uma vez que os leitões são desmamados precocemente, são considerados imaturos em suas respostas fisiológicas digestivas e imunológicas. As primeiras 12 semanas após o nascimento, são consideradas importantes no processo de amadurecimento do trato gastrointestinal. As funções relacionadas ao epitélio gastrointestinal e imunológico sofrem diversas alterações enquanto os leitões se adaptam ao novo ambiente (MOESER et al., 2017).

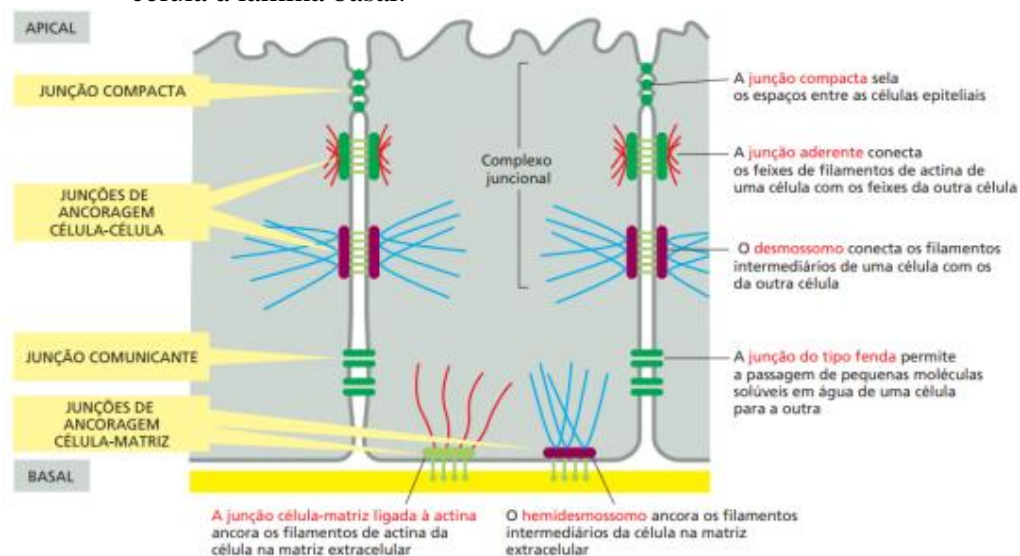
Devido à natureza epiteliochorial da placenta suína, o suporte imunitário para os leitões ocorre após o nascimento através das imunoglobulinas presente no colostro e no leite (ROOKE e BLAND, 2002). Após o nascimento, os enterócitos do intestino do leitão atuam de forma não seletiva num curto período de tempo de 24 a 48 horas, como uma estratégia extremamente importante para a absorção das imunoglobulinas (STOKES et al., 2004).

O intestino do leitão nesse período pode absorver essas macromoléculas em grandes quantidades, resultando em um número de anticorpos séricos semelhante ao da porca (PLUSKE et al, 2003). Quando a lactação se estabelece, a concentração das imunoglobulinas se altera, ou seja, há uma menor concentração total de imunoglobulinas e uma alteração na concentração relativa (SALMON, 1999).

A concentração da imunoglobulina G (IgG) que era predominantemente presente no colostro reduz, em comparação a imunoglobulina A (IgA), enquanto há um aumento na concentração da IgA no leite conferindo proteção das mucosas (ROOKE e BLAND, 2002). A proteção imunológica passiva se estende por todo o período de lactação, e o momento do desmame representa uma mudança significativa na proteção imunológica do leitão. O epitélio intestinal representa uma conexão importante entre o sistema imunológico do leitão e o ambiente luminal. O intestino deve conferir uma barreira protetora aos elementos patogênicos e antigênicos provenientes do ambiente luminal que contém uma enorme quantidade de toxinas, patógenos e componentes da dieta capazes de provocar uma resposta imunológica exacerbada (MOESER et al., 2017).

Ao mesmo tempo, realiza funções importantes como digestão e absorção de nutrientes, secreção e absorção de água e eletrólitos (WIJTEN et al., 2011). A barreira intestinal é regulada por um conjunto de proteínas de membrana denominadas tight junctions (Figura 3), que regulam a permeabilidade epitelial. Para o funcionamento adequado da barreira, o epitélio deve apresentar um grau de permeabilidade normal tanto paracelular quanto transcelular (TURNER et al., 1997).

Figura 3: Ilustração em resumo das várias junções celulares encontradas nas células epiteliais do intestino delgado dos vertebrados, classificadas de acordo com sua função primária. Na porção mais apical da célula, a posição das junções é a mesma em praticamente todo o epitélio de vertebrados. As junções compactas ocupam a posição mais apical, seguidas pelas junções aderentes (cinturão de adesão), e então por uma linha paralela especial de desmossomos. Juntas, tais estruturas são denominadas complexo juncional. As junções do tipo fenda e os desmossomos adicionais são menos organizados. Dois tipos de junções de ancoragem célula-matriz prendem a superfície basal da célula à lâmina basal.



Fonte: Alberts et al.(2017).

O momento do desmame está associado a fatores de estresse, que representa uma ameaça à integridade e funcionalidade da barreira, uma vez que, o aumento da permeabilidade favorece a translocação de bactérias, toxinas e antígenos presentes no lúmen, iniciando assim, respostas inflamatórias que desencadeiam distúrbios intestinais (BLIKSLAGER et al., 2007).

Segundo Chen et al. (2008), a recuperação da integridade da barreira intestinal se dá pelo aumento da expressão de zônula oclusiva-1 (ZO-1), claudina-1 e ocludina. Entre as proteínas de membrana, a ocludina e claudina-1 são as mais importantes e críticas na organização estrutural e funcional das tight junctions.

A ocludina é apontada como a primeira proteína de membrana integral e tem funções importantes na manutenção da integridade e função de barreira (YU et al., 2014). Estruturalmente, a barreira intestinal é composta por células epiteliais especializadas como as células caliciformes que secretam muco, formando uma camada protetora juntamente com as células de Paneth, que secretam peptídeos antimicrobianos (MOESER et al., 2017).

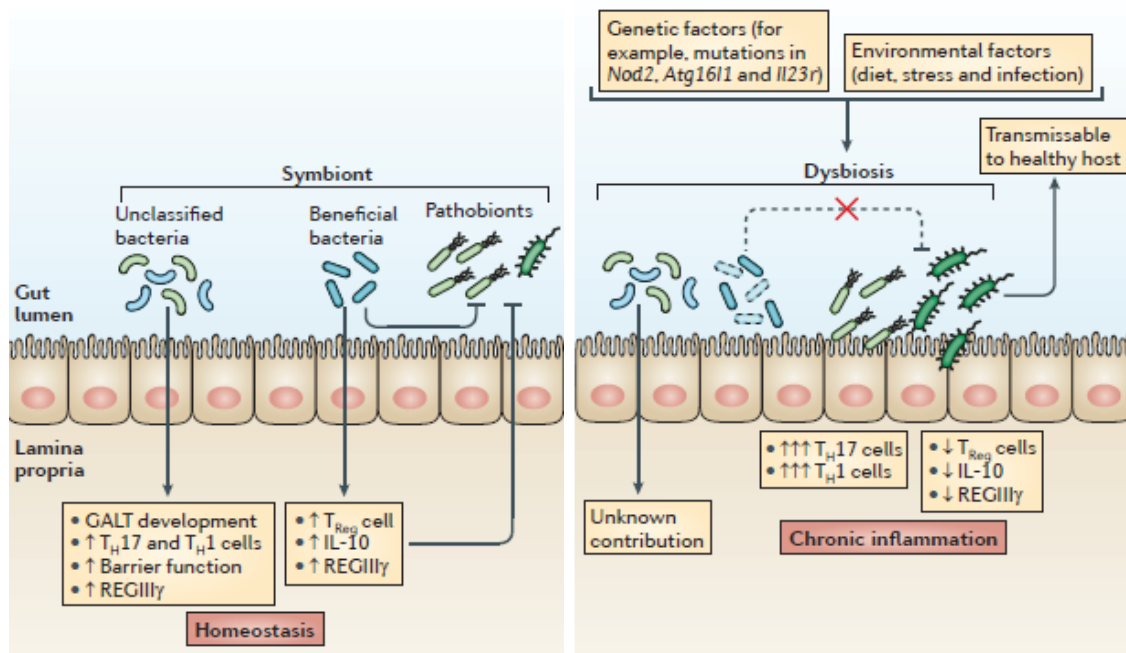
As células epiteliais sofrem constantes renovações ao longo do eixo vilo-cripta. As células

maduras localizadas no ápice das vilosidades se originam de células estaminais multipotentes encontradas na base da cripta (YANG et al., 2016). O turn over celular em condições normais, ocorre de forma ordenada aproximadamente entre cinco e sete dias (FUKATSU e KUDSK., 2011).

No entanto, resultados encontrados por Hu et al. (2013), demonstram que a altura das vilosidades e a profundidade da cripta recuperam os valores semelhantes ao período pré-desmame aproximadamente 14 dias após o desmame dos leitões. A camada presente entre o lúmen intestinal e as vilosidades, é preenchida por um muco composto por micro-proteínas na forma de mucina responsável por criar uma barreira física neste local. A mucina apresenta elevadas concentrações de defensinas e outras moléculas antibacterianas, como lactoferrina, lisozimas.

Em situações de estresse como ocorre no período do desmame, a redução dessa camada somada a maior permeabilidade da mucosa, favorece a invasão bacteriana (FUKATSU e KUDSK., 2011). Adicionalmente aos componentes físicos e químicos da barreira, o componente imunológico é representado pelo tecido linfoide associado ao intestino (GALT, do inglês Gut Associated Lymphoid Tissue), o maior órgão linfoide composto por tecidos linfáticos organizados como as células epiteliais intestinais, placas de Payer, linfonodos mesentéricos, linfonodos intraepiteliais que são importantes por serem o sítio primário de exposição ao antígeno (RUTH e FIELD, 2013), Figura 4.

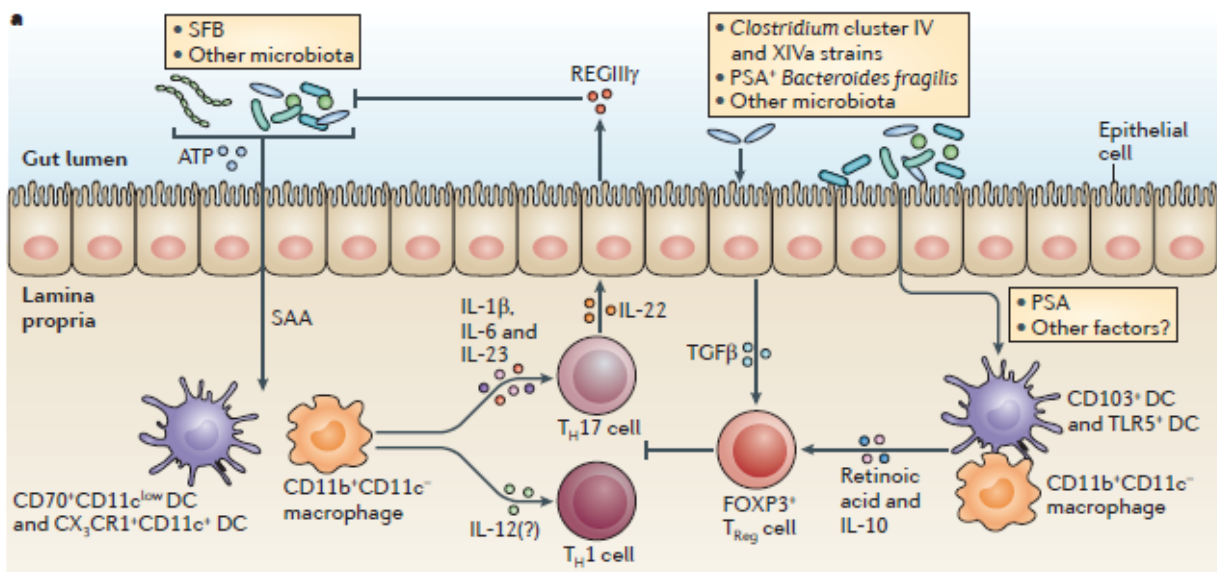
Figura 4. Papel protetor e patogênico da microbiota intestinal. Durante a homeostase (lado esquerdo), a microbiota intestinal desempenha papéis importantes no desenvolvimento da imunidade intestinal. Subconjuntos benéficos de bactérias comensais tendem a ter atividades antiinflamatórias. Patobiontes que são colitogênicos são suprimidos diretamente por bactérias comensais, em parte por meio da indução de respostas imunes regulatórias, envolvendo células T regulatórias (TReg), interleucina-10 (IL-10) e proteína 3 γ derivada das ilhotas em regeneração (REGIII γ). Na doença inflamatória intestinal (DII) (lado direito), a combinação de fatores genéticos (por exemplo, mutações no domínio 2 de oligomerização de ligação a nucleotídeos (Nod2), gene relacionado à autofagia 16-like 1 (Atg16l1) e receptor de interleucina-23 (Il23r)) e fatores ambientais (como infecção, estresse e dieta) resultam na ruptura da estrutura da comunidade microbiana, um processo denominado disbiose. Disbiose resulta na perda de bactérias protetoras e/ou no acúmulo de patobiontes colitogênicos, o que leva a doenças crônicas inflamação envolvendo hiperativação das células T helper 1 (TH1) e TH17. A linha tracejada mostra que a supressão de patobiontes por bactérias benéficas é diminuída. Em certos contextos, os patógenos podem ser transferidos para o hospedeiro e podem causar doenças sem que o hospedeiro tenha uma suscetibilidade genética predisponente.



Fonte: Kamada et al., (2013).

Na lâmina própria, situada logo abaixo da membrana das vilosidades intestinais, estão presentes a maioria dos componentes do sistema imunológico com grande número de células B, plasmócitos, macrófagos, células dendríticas e células T CD4⁺ e CD8⁺ (SOLANOAGUILAR et al., 2001). A função da barreira intestinal também é influenciada pela regulação de citocinas inflamatórias. As citocinas pró-inflamatórias, exercem influência na integridade intestinal e na função epitelial (CAMPBELL, 2013). Figura 5.

Figura 5. a) bactéria filamentosa segmentada (SFB) e outros microrganismos comensais ativam células dendríticas da lâmina própria (DCs) e macrófagos para induzir células T auxiliares 17 (TH17) e células TH1 através da produção de interleucina - 1 β (IL - 1 β), IL - 6 e IL - 23 no caso de células TH17, e possivelmente IL-12 no caso de células TH1 (embora o papel da IL-12 no desenvolvimento de TH1 in vivo no intestino continua a ser confirmado). As células TH17 regulam a comunidade da microbiota intestinal em uma IL-22 e em uma ilhota em regeneração derivada proteína 3 γ (REGIII γ) -dependente. Clostridium spp. clusters IV e XIVa, polissacarídeo A (PSA) + Bacteroides fragilis e outra microbiota estimula células epiteliais intestinais, células T e DCs de lâmina própria e macrófagos para promover o desenvolvimento e / ou a ativação de células P3 (FOXP3) + T reguladoras (TReg) da forkhead box.



Fonte: Kamada et al., (2013).

O aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias no intestino está relacionada com infecções entéricas em leitões recém desmamados. Além disso, a produção exacerbada dessas citocinas podem influenciar negativamente a integridade intestinal e a função epitelial (LIU et al., 2008).

Segundo Piè et al. (2004), ao avaliarem a expressão gênica de citocinas em leitões desmamados aos 28 dias de idade, observaram que ocorre um aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, TNF- α e IL-6 especialmente na primeira semana após o desmame. Estudos têm demonstrado que os níveis elevados de TNF- α e o Interferon- γ (IFN- γ) podem perturbar a barreira intestinal.

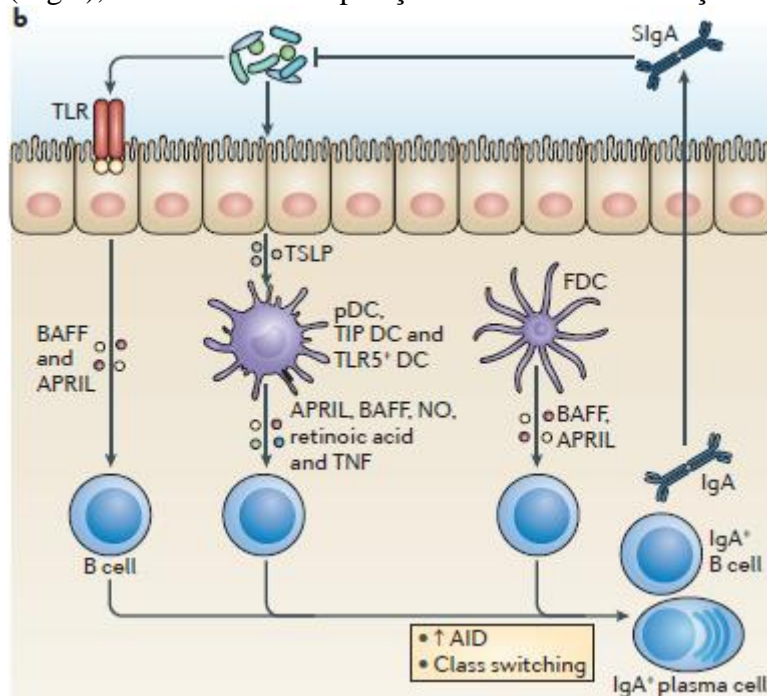
Em menores concentrações, essas citocinas podem atuar sinergicamente e comprometer a função de barreira (WANG et al., 2005). Durante uma infecção, as citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α , desempenham um papel fundamental na elaboração de uma resposta imune. Porém, a produção exagerada dessas citocinas apresentaria efeitos prejudiciais sobre o

crescimento e a saúde dos animais (SPURLOCK, 1997).

Por outro lado, as citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-10 (IL-10) e o fator de transformação do crescimento beta (TGF- β , do inglês transforming growth factor beta), desempenham um papel importante na manutenção do equilíbrio entre os citocinas pró e antiinflamatórias (HOWE et al., 2005). O TGF- β por exemplo, é capaz de reparar o dano epitelial após uma lesão através do aumento da migração de células epiteliais e diminuição da permeabilidade epitelial (BLINKSLAGER et al. 2007).

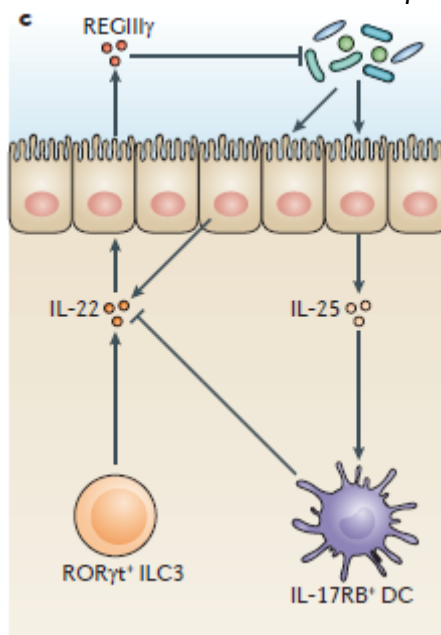
A citocina anti-inflamatória IL-10, Couper et al. (2009), é produzida por uma série de tipos de células, incluindo macrófagos, células dendríticas e células T (MOORE et. al., 2001 e BELKAID et al., 2007), e desempenha um papel crítico no controle da resposta imune no hospedeiro durante a infecção (MALEFYT et. al., 1991; DING et. al., 1993; GU et. al.; 2008). Durante a infecção, a IL10 é potencialmente benéfica para o hospedeiro, ao limitar os danos aos tecidos mediados por imunidade, e para o patógeno, amortecendo a resposta imune do hospedeiro, facilitando assim a infecção persistente. Ou seja, dentre as citocinas anti-inflamatórias, a IL-10 é uma citocina com elevadas propriedades anti-inflamatórias, que tem como função reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, além de regular negativamente os receptores de citocinas pró-inflamatórias (ZHANG et al., 2007). Desse modo, o aumento da função imunológica de leitões desmamados e a modulação da produção de citocinas pró e anti-inflamatórias, podem ser benéficos para promover a saúde animal e minimizar a incidência de doença, Figura 6 e Figura 7.

Figura 6. A microbiota estimula células epiteliais intestinais e DCs para promover a diferenciação de células B produtoras de IgA e células plasmáticas na lâmina própria. A ativação do receptor Toll-like (TLR) nas células epiteliais intestinais induz a secreção do fator de ativação das células B (BAFF) e um ligante indutor de proliferação (APRIL), que promove a diferenciação de células plasmáticas produtoras de IgA. Intestinal as células epiteliais também produzem linfoproteína estromal tímica (TSLP) para promover a expressão de BAFF e APRIL pelas DCs. Vários tipos de DCs, como DCs plasmocitoides (pDCs), DCs TIP (TNF e DCs produtoras de óxido nítrico sintase induzível (iNOS)) e as DCs TLR5 + secretam BAFF, APRIL, óxido nítrico (NO), ácido retinóico e fator de necrose tumoral (TNF) para facilitar a expressão de citidina desaminase induzida por ativação (AID) e troca de classe de IgA em células B. DCs foliculares (FDCs) também induzir a diferenciação de células plasmáticas produtoras de IgA em manchas de Peyer e folículos linfoides isolados. IgA que é produzida pelas células B da lâmina própria é secretada no lúmen intestinal (SIgA), onde altera a composição da microbiota e função.



Fonte: Kamada et al., (2013).

Figura 7. Células linfoides inatas (ILCs) que expressam o receptor órfão γ t relacionado ao receptor de ácido retinóico ($ROR\gamma t$) e a produção de IL-22 (denominada ILC3s) regula o microbioma intestinal por meio da indução de REGIII γ nas células epiteliais intestinais. A microbiota regula positivamente a produção de IL-22 por $ROR\gamma t$ + ILC3s por meio de um mecanismo desconhecido. Além disso, a microbiota induz a secreção de IL-25 pelas células endoteliais, que atuam no receptor B da lâmina própria IL-17 ($IL-17RB$) + DCs, e o subconjunto de DC ativada por IL-25 suprime a produção de IL-22 por $ROR\gamma t$ + ILC3s. CX3CR1, receptor 1 de quimiocina CX3C; SAA, proteína amilóide A sérica; $TGF\beta$, fator de crescimento transformador- β .



Fonte: Kamada et al., (2013).

2.8 Uso de antibióticos na produção de suínos

Os antimicrobianos têm sido usados há muitas décadas na produção animal como promotores de crescimento. Os antimicrobianos são produzidos por microrganismos visando garantir sua proteção, desenvolvimento e perpetuação da espécie. O homem usa a capacidade que alguns microrganismos tem de produzir antibiótico, com fins terapêuticos (PALERMO, 2006).

A antibióticoterapia se fundamenta na premissa de que a moléstia é causada por um agente infeccioso em que o paciente é incapaz de eliminar eficazmente a infecção, sem a antibióticoterapia. Portanto, na hora de escolher o protocolo terapêutico adequado deve-se ter conhecimento do tipo de infecção que acomete o animal (vírus, bactérias, fungos), saber sua toxicidade, resistência e espectro de ação. (BLOOD et al. 2002).

A penicilina, primeiro antibiótico descoberto por Alexander Fleming em 1928, foi introduzido de maneira terapêutica em 1940 e em seguida na produção animal. Mas a utilização dos antibióticos como melhoradores de desempenho, tornou-se comum somente na década de

1950 (BRITO et al., 2013; MENTEN et al., 2014; NRC, 1998).

Os principais efeitos dos antibióticos melhoradores de desempenho estão relacionados a prevenção de distúrbios digestivos, sendo capazes de matar as bactérias ou inibir seu crescimento ou reprodução com base em seus modos de ação (SEKYERE, 2014). Assim sendo, os antibióticos promovem a troca de organismos patogênicos por bactérias benéficas, além de reduzir o turn over dos enterócitos e, devido a sua ação anti-inflamatória, inibem uma resposta celular indesejada. Colaborando para o aumento da eficiência da utilização dos nutrientes. Em um sistema digestivo saudável, as bactérias são capazes de fornecer energia, vitaminas e aminoácidos. A consequência de todos estes fatos, leva a um aumento no desempenho zootécnico (CHATTOPADHYAY, 2014; GASKINS et al., 2002; MENTEN et al., 2014).

Dentre os antibióticos utilizados em suínos, pode-se citar alguns de grande importância para uma melhor produção e rendimentos: penicilinas, cefalosporina, tetraciclina, macrolídeos, lincosamidas e pleuromutilinas, sulfonamidas, sulfa-trimetoprim, quinolonas e rifampicina (SOBESTIANSKY et al., 2007).

Com o aumento da população e a necessidade de abastecer o mundo com fonte proteica suína, as unidades de produção de suínos intensificaram seus sistemas de criação. Com essa intensificação, houve um aumento das instalações e principalmente, aumento no número de animais alojados. Sendo necessário a adoção de medidas de controle sanitário e zootécnico mais eficazes de modo a evitar e prevenir a permanência de agentes patogênicos (DEWEY et al., 1999).

No entanto, altas taxas de contato entre os animais fornecem condições ideais para a propagação de doenças infecciosas, muitas das quais requerem o uso de antimicrobianos para minimizar perdas econômicas e promover o bem estar animal, uma vez que, este só é possível se o animal estiver livre de dor e desconforto (FAWC, 2009).

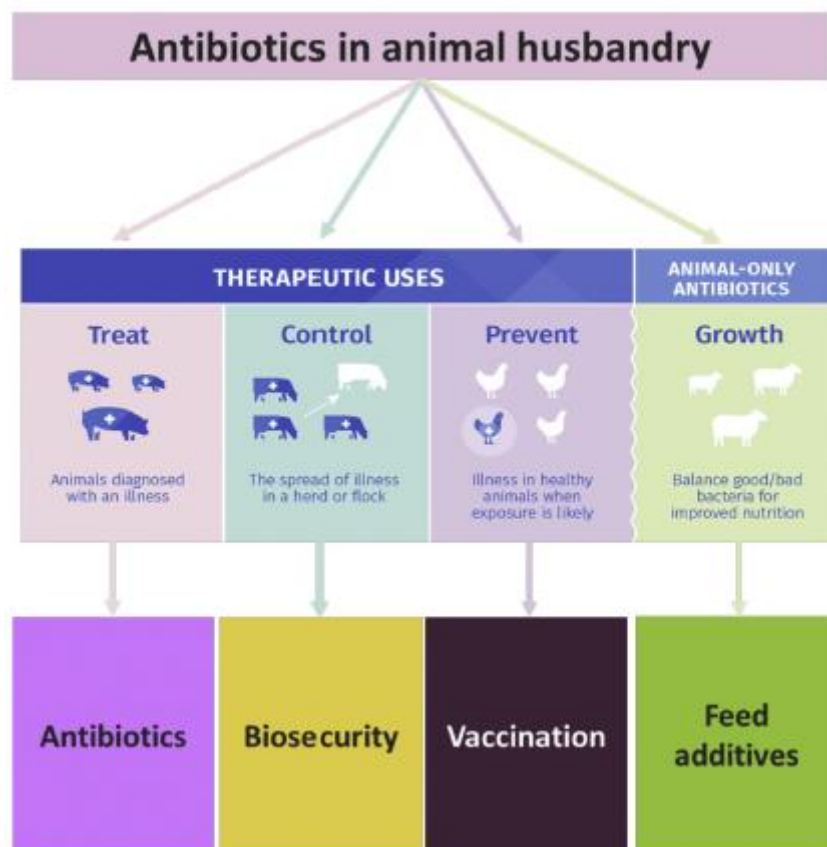
Pequenas doses de antimicrobianos eram fornecidos aos leitões, sendo suficiente para a eliminação de boa parte dos microrganismos indesejáveis, resultando na melhoria do desempenho zootécnico, especialmente dos leitões mais jovens (DIBNER; RICHARDS, 2005). Sua eficácia como melhorador de desempenho na suinocultura foi comprovada segundo Gaskins et al. (2002), Ronquillo e Hernandez (2017); U. Food, D. Administration (2015).

A utilização de antimicrobianos na criação animal possui quatro finalidades: (1) tratamento de doenças, (2) controle de doenças, (3) prevenção de doenças, e (4) melhorar o desempenho (O'NEILL, 2014), conforme Figura 8.

Dentre as finalidades, o mais utilizado nos dias atuais tem por objetivo reduzir a carga de microrganismos patogênicos e favorecer a atuação de cepas desejáveis, principalmente no

trato gastrointestinal (SILVA, 2014). Essa ação é bastante relevante em ambientes desfavoráveis e contaminados, assim, a atuação dos antibióticos é inversamente relacionada à condição sanitária do ambiente. A exposição frequente dos suínos a um ambiente adverso, favorece à proliferação de microrganismos patogênicos causadores de doenças. O fornecimento de antibióticos reduz a carga patogênica e permite ao animal expressar o seu máximo desempenho (GAVIOLI, 2012).

Figura 8. Métodos de utilização dos antibióticos na produção animal



Fonte: Di, (2018).

Contudo, apesar de apresentarem uma grande eficiência e comprovada ação bactericida, com o decorrer dos anos, os antibióticos foram usados indiscriminadamente, resultando numa seleção de microrganismos mais resistentes, tornando certos princípios ativos mais ineficientes (DIBNER e RICHARDS, 2005; DOWARAH et al., 2017). O que agrava ainda mais esta situação, é que os princípios ativos utilizados na produção animal são os mesmos utilizados na medicina humana (MENTEN et al., 2014).

Além disso, há a possibilidade de serem encontrados resíduos de antibióticos nos produtos de origem animal, quando utilizados indiscriminadamente ou sem tomar os devidos cuidados

quanto ao prazo de carência (DOWARAH et al., 2017). O resultado disso levou à uma pressão imposta pelos consumidores por severas mudanças na utilização dos antibióticos, visando assegurar a saúde humana e animal. Diante disso, pesquisadores e nutricionistas do mundo todo intensificaram as pesquisas, buscando alternativas viáveis e eficientes para substituir os antibióticos na dieta das aves e suínos.

2.9 Mecanismo de ação dos antibióticos

São esperados dois tipos de ação direta dos antibióticos sobre bactérias e/ou fungos sensíveis: morte do agente ou parada de crescimento. Em teoria, seria possível obter um efeito bactericida de qualquer antibiótico sobre um microorganismo sensível, quando sua concentração é aumentada (KOHANSKI et al., 2007). Para um antibiótico ter um efeito de promoção de crescimento, o aditivo melhorador de desempenho deve ser incorporado como ingrediente na ração e em dosagens abaixo da concentração inibitória mínima é capaz de melhorar efetivamente índices zootécnicos (JENSEN et al., 2004; LORENÇON et al., 2007).

Os antibióticos na alimentação de leitões durante a fase de creche são frequentemente usados para aliviar os danos causados pela diarreia nesse período. Esses antimicrobianos têm diferentes propósitos, não só para o tratamento de doenças, mas, como melhoradores de desempenho para animais. Diferentes sintomas clínicos sugerem o uso de antibióticos na saúde humana e animal. Seja qual for o alvo da infecção, a microbiota intestinal será afetada com redução nas populações bacterianas (RASHID et al., 2012).

Segundo Allen et al. (2014), consequências não desejadas com o uso de antibióticos incluem a seleção de genes de resistência bacteriana, transferência de genes entre cepas bacterianas, aumento da população entérica através da composição alterada de carboidratos e alterações da resposta imune. Dessa forma, entender como uma microbiota intestinal reage e se recupera da desordem provocada pelos antibióticos, é fundamental para que se possa ser modulada.

A exemplo desses antimicrobianos, a colistina pertence à classe de antibióticos polimixinas que possui atuação contra diferentes bactérias Gram-negativas, especialmente as entéricas (FRANCESCHINA et al., 2019). O sulfato de colistina, também conhecido como polimixina E foi utilizado contra as diarreias em leitões no pós-desmame, para fins terapêuticos, de forma preventiva, bem como melhorador de desempenho.

Segundo Liu et al. (2016), a China é o país que lidera o uso da colistina na produção animal, seja para uso terapêutico ou como melhorador de desempenho. No entanto, a descoberta da existência de um gene que confere resistência à *E. coli* contra colistina, provocou restrições

quanto ao uso na produção animal.

No Brasil, o MAPA publicou a Instrução Normativa nº 45 que proíbe o uso do sulfato de colistina como aditivo melhorador de desempenho, podendo ainda ser utilizada para o uso profilático e terapêutico (BRASIL, 2016).

Nas fases de crescimento e terminação, os antibióticos representam uma ferramenta importante em melhorar o desempenho dos animais, quando utilizando em doses subterapêuticas. A tilosina foi frequentemente utilizada em rações de suínos nessas fases (MECEWEN e FEDORKA-CRAY, 2002).

O efeito em melhorar o desempenho dos animais, é provavelmente baseado nas mudanças que ocorrem na microbiota intestinal, uma vez que, os primeiros estudos demonstraram ineficácia dos antibióticos em promover o crescimento, quando administrados em animais germ-free (COATES et al., 1963).

Em suínos, os aditivos alimentares são utilizados como estratégias preventivas no controle da diarreia pós-desmame ou ainda, como melhoradores de desempenho durante as fases de produção.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito da utilização de antibióticos de maneira contínua, sobre a saúde intestinal e o desempenho de leitões recém-desmamados na fase de creche, através de duas abordagens diferentes, um como promotor de crescimento e outro como profilático.

3.2 Objetivos específicos

Avaliar separadamente os animais quando submetidos a dieta com a utilização de antibióticos de maneira profilática, conforme experimento 1 e como melhorador de desempenho, conforme experimento 2.

Avaliar os parâmetros de desempenho: ganho de peso, consumo diário de ração, converção alimentar.

Avaliar os parâmetros intestinais: altura das vilosidades, profundidade de cripta e relação vilo: cripta.

Avaliar a atividade das citocinas inflamatórias e analisar em qual dos experimentos ela apresentou maior atuação.

Avaliar a atividade antioxidante no jejuno dos animais desafiados.

4 HPÓTESES

A adição de antimicrobianos na alimentação animal proporcionaria aos animais melhor desempenho, quando comparado aos animais que não fizeram uso de antimicrobianos.

Animais cuja alimentação apresente em sua formulação antimicrobianos apresentaria menor danos fisiológicos intestinais.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 EXPERIMENTO 1

5.1.1 Comissão de ética no uso de animais

Todos os procedimentos experimentais para esse estudo foram submetidos à análise e por seguinte aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais, protocolo 080/18.

5.1.2 Localização do experimento

O experimento foi conduzido no Centro Experimental de Suínos (CES) do Departamento de Zootecnia (DZO) da Universidade Federal de Lavras (UFLA), no município de Lavras, Minas Gerais, 21° 14' 43 Sul e a uma longitude 44° 59' 59 Oeste, estando a uma altitude de 919 metros.

5.1.3 Animais e instalações

Foram utilizados 80 suínos (machos castrados) que foram obtidos a partir de um rebanho suíno comercial. Os leitões foram desmamados aos 23 dias de idade, com uma média de 6,0 kg de peso vivo e alojados na unidade de creche.

Foi utilizado o sistema de uniformização por peso em cada baia, sendo que em cada baia foi alojado o total de 4 leitões e os tratamentos tiveram 10 repetições.

Foram utilizadas 20 baias suspensas, com 1,5 x 1,5m, localizadas em uma sala com paredes de alvenaria, piso ripado, com comedouro tipo calhas e bebedouro tipo chupeta. As salas apresentam as seguintes dimensões 7,5m x 9,78m.

5.1.4 Tratamentos

O experimento foi composto por dois tratamentos: em um foi a dieta basal, no outro dieta basal e a adição de sulfato de colistina na concentração de 200 ppm de maneira profilática administrados via ração, conforme

5.1.5 Manejo

O experimento foi conduzido no período de 42 dias (23 aos 65 dias de idade dos animais).

Os leitões foram alocados nas baias da creche experimental do setor de suinocultura da Universidade

O período experimental de 42 dias foi dividido em quatro períodos, pré-inicial I (0 a 7 dias), pré-inicial II (8 a 14 dias), inicial I (15 a 21 dias) e inicial II (22 a 42 dias). As dietas experimentais foram formuladas para atender ou exceder as recomendações sugeridas por Rostagno et al. (2017) para animais na fase de creche, conforme Tabela 1. A ração foi fornecida à vontade durante todo o período experimental.

Todas as baias foram limpas diariamente, para evitar o acúmulo de dejetos.

Tabela 1. Dietas experimentais das fases pré-inicial 1, pré-inicial 2, inicial 1 e inicial 2

Ingredientes (%)	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
Milho, 7.88% CP	47.214	50.436	55.000	65.000
Farelo de soja, 46% CP	10.000	15.000	25.000	30.000
Plasma spray dried	5.000	2.500	-	-
Açúcar	2.500	2.000	2.500	-
Proteína desidratada	15.000	12.500	5.000	-
Soro de leite seco enegértico	7.895	4.303	4.500	-
Concentrado de proteína de soja	8.558	9.457	3.257	-
L-Lisina HCl	0.293	0.315	0.470	0.499
DL-Metionina	0.183	0.187	0.217	0.201
L-Treonina	0.067	0.085	0.169	0.179
L-Triptofano	0.050	0.049	0.060	0.056
L-Valina	-	-	0.090	0.091
Calcário	-	-	-	1.000
Sulfato de Cálcio	0.550	-	0.504	-
Fosfato dicálcico	0.502	0.980	1.000	0.621
Sal	0.250	0.250	0.300	0.400
Premix Mineral e Vitamínico ¹	0.250	0.250	0.250	0.250
Ronozyme Proact	0.020	0.020	0.020	0.020
Ronozyme Histarch	0.013	0.013	0.013	0.007
Ronozyme WX	0.005	0.005	0.005	0.005
Ronozyme Hyphós	0.010	0.010	0.010	0.010
Antioxidante	0.010	0.010	0.010	0.010
Adoçante	0.055	0.055	0.050	-
Aromatizante	0.075	0.075	0.075	-
Inerte	1.500	1.500	1.500	1.651
Níveis nutricionais - Composição calculada				
ME, Kcal/kg	3553.830	3448.540	3385.300	3238.760
Proteína bruta, %	20.463	21.302	19.947	20.118
SID ² Lis, %	1.400	1.400	1.320	1.300
SID Met, %	0.466	0.481	0.486	0.472
SID Met + Cis, %	0.826	0.826	0.779	0.767
SID Tre, %	0.910	0.910	0.858	0.845
SID Trp, %	0.280	0.280	0.264	0.260
Lactose, %	13.500	10.385	5.210	-

Cálcio total, %	0.625	0.625	0.625	0.749
Fósforo disponível, %	0.483	0.549	0.494	0.380

¹Níveis por kg de pré-mistura. Minerais: 52 g de ferro, 23 g de manganês, 102 mg de cobalto, 57,5 g de zinco, 665 mg de iodo, 184 mg de selênio, 7.500 mg de cobre, 100 mg de cromo. Vitaminas: 15.000 UI de vitamina A, 3.900 UI de vitamina D3, 100 UI de vitamina E, 5 mg de vitamina K3, 4 mg de vitamina B1, 10 mg de vitamina B2, 30 mg de vitamina ácido pantotênico, 6 mg de vitamina B6, 0,05 mg de vitamina B12, 60 mg de ácido nicotínico, 4,5 mg de ácido fólico, 0,5 mg de biotina. 2SID = digestível ileal padronizado.

5.1.6 Delineamento experimental e análises estatísticas

O delineamento experimental foi em blocos casualizados, sendo 2 tratamentos e 10 repetições com 4 animais por parcela experimental. O critério para a formação dos blocos foi o peso dos animais.

As variáveis de desempenho, parâmetros fisiológicos foram submetidas à análise de variância. Quando houve diferença estatística pelo teste F ($p < 0,05$).

Os dados foram submetidos ao pacote estatístico do *software* SISVAR (2019) e foi adotado como diferença significativa um nível de significância de 5%.

5.1.7 Procedimentos experimentais

Os suínos foram pesados semanalmente, no mesmo horário, para a determinação do ganho de peso e os desperdícios (as sobras de rações) foram mensurados para a determinação do consumo. Posteriormente foi calculada a conversão alimentar relativa ao período. As variáveis de desempenho analisadas foram: peso final, consumo diário de ração, conversão alimentar e ganho de peso médio diário.

Para pontuação fecal, as fezes por animal foram avaliadas diariamente na fase de creche e classificada como fezes normais (sem diarreia) ou líquida ou fezes pastosas (presença de diarreia), seguindo o método de Casey et al. (2007). No final da fase de creche, a ocorrência de diarreia foi calculada como uma porcentagem dos dias da fase.

Nos dias 1, 3 e 10 foram coletadas amostras de sangue. A partir das pesagens diárias, 7 repetições das 10 repetições totais, que apresentaram animais mais pesadas foram escolhidos 1 leitão (o qual apresentou o peso mais próximo ao peso médio do grupo no qual ele pertencia) por repetição para a coleta de sangue, totalizando 14 animais. Foi realizada a anotação numérica do brinco desses animais. As amostras foram coletadas na veia cava anterior, em tubos de heparina e o soro foi separado imediatamente e congelado a -20°C para análises posteriores. Além disso, também foram coletadas amostras de sangue em tubos de 5 mL com EDTA, para realização das

análises de plasma e hemograma, respectivamente. O plasma foi obtido após centrifugação por 15 min a 4°C e armazenado a -80°C, para posterior realização das análises.

Considerando o dia do alojamento como dia zero do experimento, no 10 dia de desafio, após a pesagem de todos os animais, os 14 animais que anteriormente foram selecionados a coleta de sangue e tiveram a numeração do brinco anotada, foram sacrificados pela metodologia de insensibilização por eletronarcose (>300 V, 1,25 A, por 6 segundos), abatidos conforme procedimento padrão, sangria realizada na posição horizontal (CALDARA et al., 2012).

Após a evisceração, foram coletadas amostras de cerca de 3 cm de comprimento do jejuno médio para realização de análises histológicas como: altura de vilosidades, profundidade de cripta e relação vilo/cripta. Foram isolados rapidamente, lavados com solução salina fria a 0,9% e fixado em solução de formaldeído a 10% para medições de morfologia. As amostras de jejuno foram fixadas em solução de formaldeído a 10% por 48 h e transferidos para solução de álcool 70% até a preparação das lâminas.

As análises histológicas foram realizadas em segmentos embebidos em parafina, seccionados a 4 µm e corados com hematoxilina e eosina, com base em Luna (1968). Os slides foram fotografados usando um microscópio trinocular (CX31, Olympus Optical do Brasil Ltda., São Paulo, SP, Brasil) e câmera de captura digital de Figuras (SC30, Olympus Optical do Brasil Ltda., São Paulo, SP, Brasil).

A altura das vilosidades e a profundidade da cripta foi medida pelo software AxionVision SE64 4.9.1, usando 10 vilosidades bem orientadas e criptas por tecido. A relação vilosidade: cripta foi calculada.

Para a mensuração das ocitocinas antiinflamatórias, as concentrações séricas de interleucina IL-10 foram determinadas usando o sanduíche ligado à enzima disponível comercialmente kits de ensaio imunoabsorvente (ELISA *Porcine Tumor Necrosis Factor α* ELISA Kit, Sigma Aldrich, Missouri, EUA; Interleukin-10 Sandwich ELISA Kit, FineTest, Wuhan, China), específicos para suínos, de acordo com o instruções do fabricante. A dose mínima detectável dos kits IL-10 foi de 18,75 pg mL⁻¹.

Para análise do ambiente térmico externo a sala, foram mensuradas as seguintes variáveis: temperatura do ar (TA) e umidade relativa do ar (UR), os quais foram utilizados para cálculo do índice de temperatura e umidade (ITU), aos 7, 14 e 42 dias durante o período experimental.

O Índice de Temperatura e Umidade (ITU) foi calculado para o período a partir do modelo imposto por THOM (1959), conforme descrito na equação abaixo. $ITU = (0,8 \times TA + (UR/100) \times (TA - 14,4) + 46,4)$

Em que;

T = temperatura do ar °C;

UR = umidade relativa do ar (%).

Para avaliação do ITU foi utilizada a classificação proposta por HAHN (1985), valor de ITU igual a 70 ou menor indica condição de conforto, já o valor entre 71 e 78 é considerado crítico (providências são necessárias para evitar perdas); entre 79 a 83 indicaria perigo (medidas de segurança devem ser empreendidas para evitar perdas desastrosas) e acima de 83 é considerado emergência (providências urgentes devem ser tomadas).

5.2 Experimento 2

5.2.1 Comissão de ética no uso de animais

Todos os procedimentos experimentais para esse estudo foram submetidos à análise e por seguinte aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais externo.

5.2.2 Local de condução do experimento

O estudo foi conduzido no Centro Experimental localizado nas dependências da granja comercial Auma Alimentos, no município de Patos de Minas, Minas Gerais, situado a 842 metros de altitude, latitude: 18° 44' 10" S, longitude: 46° 40' 07" W.

5.2.3 Animais e instalações

Foram utilizados 144 animais, obtidos a partir de um rebanho suíno comercial. Os leitões foram desmamados aos 23 dias de idade, com uma média de 6,5 kg de peso vivo, foram identificados individualmente com o uso de brinco e alojados na unidade de creche dotada de baias suspensas, piso ripado, com comedouros semiautomáticos e bebedouros tipo chupeta. Simulando condições de criação comercial.

Foi utilizado o sistema de uniformização por peso em cada baia, sendo que em cada baia foram alojados o total de 12 leitões e administrado dois tratamentos com 6 repetições. Os animais foram alojados nas baias de acordo com o seguinte critério: 25% de animais leves, 50% de animais médios e 25% de animais pesados.

5.2.4 Tratamentos

O experimento foi composto por dois tratamentos: controle negativo (CN), sendo utilizado a dieta basal e o tratamento controle positivo (CP), dieta basal com a adição de Halquinol 120 ppm como melhorador de desempenho administrado via ração, conforme.

Os tratamentos experimentais foram: dieta basal e dieta basal + Halquinol 120 ppm.

5.2.5 Manejo

O experimento foi conduzido no período de 42 dias (23 aos 65 dias de idade dos animais), alojados em uma sala de creche dotada de baias com piso ripado, comedouros tipo semiautomático e bebedouros tipo chupeta.

O período experimental de 42 dias na fase de creche foi dividido em pré-inicial 1 (0 a 7 dias de experimento), pré-inicial 2 (8 a 14 dias de experimento), inicial 1 (15 a 21 dias de experimento) e inicial 2 (22 a 42 dias de experimento).

As dietas foram formuladas para atender às exigências nutricionais de cada fase, segundo Rostagno et al. (2017). As rações foram confeccionadas na fábrica da propriedade em misturador horizontal previamente limpo, sendo que os microingredientes (halquinol e caulim) foram previamente misturados em uma betoneira. Os ingredientes e a composição nutricional das dietas da fase de creche para os experimento 2 se encontram na Tabela 2. Os animais foram alimentados *ad libitum* durante todo o período experimental.

Tabela 2 - Dietas experimentais das fases pré-inicial 1, pré-inicial 2, inicial 1 e inicial 2

Ingredientes	Pré-inicial 1	Pré-inicial 2	Inicial 1	Inicial 2
Milho 7,88%	44,036	50,325	60,082	69,239
Soja Integral Micronizada	7,934	13,632	11,907	2,077
Farelo de soja 46%	14,000	16,000	18,000	23,000
Plasma AP920	5,000	2,500	0,000	0,000
Extrato de levedura	2,500	10,000	0,000	0,000
Leite Soro Pó	16,000	4,000	5,000	0,000
Óleo de soja	0,000	0,000	1,065	2,060
Start Pro 20**	8,000	0,150	0,000	0,000
Vitaminas e microminerais	0,150	0,005	0,150	0,150
Fitase 10.000 FTU	0,005	0,020	0,005	0,005
Antioxidante	0,020	0,025	0,020	0,020
Aromatizante	0,025	0,625	0,025	0,025
Fosfato Bicálcico 18,5%	0,036	0,925	0,805	0,617
Calcário Calcítico	1,173	0,578	0,839	0,821
Sal Comum	0,253	0,521	0,740	0,658
Lisina-HCL 77,5%	0,353	0,225	0,608	0,612
DL-Metionina 98,5%	0,181	0,152	0,220	0,195
Treonina 94,9%	0,072	0,028	0,180	0,176
Triptofano 99,0%	0,016	0,044	0,029	0,026
Valina 96,5%	0,000	0,000	0,081	0,074
Cloreto de Colina 60%	0,013	0,013	0,013	0,013
Caulim*	0,208	0,208	0,208	0,208
Palatabilizante	0,025	0,025	0,025	0,025
TOTAL	100,00	100,00	100,00	100,00

*Os tratamentos se diferem pelo nível de inclusão de cada aditivo em substituição ao inerte.

**Produto lácteo 40% lactose

Níveis nutricionais - Composição calculada				
Energia metabolizável (kcal/kg)	3536,866	3473,512	3400,000	3350,000
Proteína bruta (%)	21,910	21,249	19,014	17,523
Lisina digestível (%)	1,663	1,635	1,350	1,230
Metionina digestível (%)	0,458	0,513	0,476	0,429
Met+Cis digestível (%)	0,930	0,906	0,740	0,680
Treonina digestível (%)	1,043	1,019	0,790	0,730
Triptofano digestível (%)	0,296	0,289	0,220	0,200
Lactose (%)	14,440	8,620	3,500	0,000
Cálcio (%)	0,850	0,850	0,800	0,700
Fósforo disponível (%)	0,450	0,450	0,400	0,330
Sódio (%)	0,400	0,400	0,350	0,280

5.2.6 Procedimentos experimentais

Os leitões foram pesados semanalmente. A mesma balança foi utilizada em todas as pesagens. A ração fornecida e as sobras foram quantificadas diariamente para o cálculo do ganho de peso diário (GPD), o consumo de ração diário (CRD) e conversão alimentar (CA) por fase de ração.

Nos dias 0, 10 e 42 da avaliação foram coletadas amostras de sangue de cinco repetições por tratamento, totalizando 20 animais. O animal escolhido tinha o peso vivo mais próximo à média da baía. Foram colhidos 10 mL de sangue em tubos sem anticoagulante, que ficaram por 8 horas a 4°C para retirada do soro sanguíneo. Em um frasco com EDTA foram coletados 5 mL de sangue para análise do leucograma. Essas coletas objetivaram quantificar as enzimas antioxidantes: Catalase, Superóxido- dismutase, Glutathione reduzida, Glutathione S-transferase.

As amostras de sangue do dia 10 também foram utilizadas para quantificar a Interleucina-10 (IL-10).

Catalase

Para análise bioquímica da catalase, as amostras foram homogeneizadas em solução tampão fosfato de potássio pH 6,5, a uma diluição de 1:10, e centrifugadas a velocidade de 10000 g durante 20 minutos sob uma temperatura de 4°C. A atividade da catalase foi quantificada de acordo com Aebi (1984). A reação foi realizada utilizando peróxido de hidrogênio 5 mM em tampão fosfato 50 mM (pH 7,0) na presença da proteína citosólica, e monitorada por 60 segundos a 240 nm em espectrofotômetro, utilizando o coeficiente de extinção de 41 mmolar-1cm-1. 74

Superóxido-dismutase (SOD)

Para as análises da SOD as amostras foram homogeneizadas em solução tampão fosfato de potássio pH 6,5, a uma diluição de 1:10, e centrifugadas a velocidade de 10000rpm durante 20 minutos sob uma temperatura de 4°C. A atividade desta enzima foi quantificada através da capacidade da SOD presente no tecido em inibir a auto-oxidação do reagente pirogalol (GAO et al., 1998). Para isso, 60 µL de cada amostra homogeneizada foi adicionada em uma solução contendo 1327,5 µL de tampão Tris HCl (0,4M, pH 8,9), logo após, foram agitadas em vórtex e adicionada a 75 µL de solução com pirogalol 15 mM. Após a incubação por 30 minutos, em temperatura ambiente, a reação foi interrompida com 37,5 µL de solução de HCl a 1N. A leitura foi feita em seguida em leitor de microplaca a 440 nm. A quantidade de enzima que inibiu a reação em 50% (IC50) foi definida como uma unidade de SOD, e a atividade da enzima expressa em unidades de SOD por miligrama de proteína total (U SOD.mg proteína-1).

Glutathione reduzida (GSH)

Os níveis de GSH foram medidos pela técnica de Sedlak & Lindsay (1968). As amostras

foram homogeneizadas em tampão fosfato de potássio (pH 6,5) em diluição 1:10. Subsequentemente, 100 µL do homogenato foram misturados a ácido tricloroacético (80 µL, grau de pureza 12.5%). O sobrenadante foi separado por centrifugação a 6000 rpm, durante 15 min a 4°C. Em seguida, 20 µL do sobrenadante foram misturados a 280 µL de tampão Tris HCl (0,4 M, pH 8,9) e 5 µL de ácido 5,5'-ditiobi-2-nitrobenzóico em metanol. A absorbância da solução foi medida em 415 nm em leitor de microplacas, usando GSH conhecido como padrão externo.

Interleucina- 10

A avaliação da concentração de IL-10 foi realizada através do teste ELISA (Porcine IL-10 ELISA kit Finetest®), seguindo a metodologia descrita pelos kits específico para suíno, de acordo com as instruções do fabricante. As análises foram conduzidas no Laboratório de Enzimologia e Imunohistoquímica do Departamento de Zootecnia da Universidade Federal de Lavras.

Aos 10 dias de experimento, os mesmos 20 animais que tiveram amostras de sangue colhidas foram eutanasiados. A eutanásia foi realizada através de eletroneurose, seguida por exsanguinação, na Sala de Necropsia do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).

Após a evisceração, foram coletadas amostras de cerca de 3 cm de comprimento do jejuno médio para realização de análises histológicas como: altura de vilosidades, profundidade de cripta e relação vilo/cripta. foram isolados rapidamente, lavados com solução salina fria a 0,9% e fixado em solução de formaldeído a 10% para medições de morfologia. As amostras de jejuno foram fixadas em solução de formaldeído a 10% por 48 h e transferidos para solução de álcool 70% até as lâminas serem preparadas, Figura 15.

Além disso, também foram realizadas análises das enzimas antioxidantes. Para avaliação das enzimas antioxidantes, segmentos de aproximadamente 2 cm do jejuno foram amostrados, previamente lavados com solução fisiológica, e armazenados em nitrogênio líquido até serem conservados em -80°C para posterior análise. As análises foram realizadas no Laboratório Imunova – Análises Biológicas, Curitiba/PR.

As análises histológicas foram realizadas conforme metodologia descrita no Experimento 1.

As análises de histologia foram realizadas no Laboratório de Histologia e Imunohistoquímica do Departamento de Zootecnia da Universidade Federal de Lavras.

Para pontuação fecal, as fezes por animal foram avaliadas diariamente na fase de creche e classificado como fezes normais (sem diarreia) ou líquido ou fezes pastosas (presença de diarreia), seguindo o método de Casey et al. (2007). No final da fase de creche, a ocorrência de diarreia foi calculada como uma porcentagem dos dias da fase

Para análise do ambiente térmico externo a sala, foram mensuradas as seguintes variáveis: temperatura do ar (TA) e umidade relativa do ar (UR), os quais foram utilizados para cálculo do índice de temperatura e umidade (ITU), aos 7, 14 e 42 dias durante o período experimental.

O Índice de Temperatura e Umidade (ITU) foi calculado para o período a partir do modelo imposto por THOM (1959), conforme descrito na equação abaixo.

$$ITU = (0,8 \times t_{ar} + (UR/100) \times (t_{ar} - 14,4) + 46,4)$$

Em que;

T = temperatura do ar °C;

UR = umidade relativa do ar (%).

Para avaliação do ITU foi utilizada a classificação proposta por HAHN (1985), valor de ITU igual a 70 ou menor indica condição de conforto, já o valor entre 71 e 78 é considerado crítico (providências são necessárias para evitar perdas); entre 79 a 83 indicaria perigo (medidas de segurança devem ser empreendidas para evitar perdas desastrosas) e acima de 83 é considerado emergência (providências urgentes devem ser tomadas).

5.2.7 Delineamento experimental e análises estatísticas

O delineamento experimental foi em blocos casualizados, sendo 2 tratamentos e 6 repetições com 12 animais por parcela experimental. O critério para a formação dos blocos foi o peso dos animais.

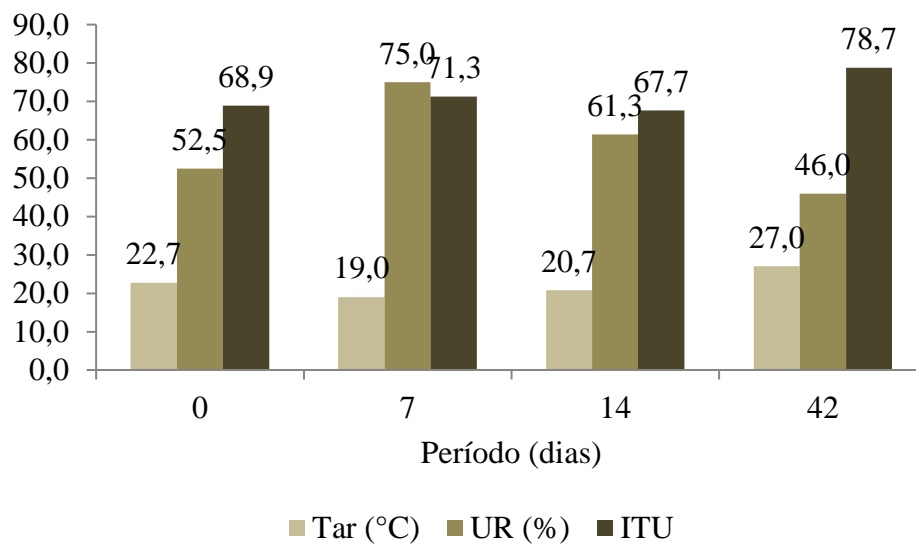
As variáveis de desempenho, parâmetros fisiológicos foram submetidas à análise de variância. Quando houve diferença estatística pelo teste de F ($p < 0,05$).

Os dados foram submetidos ao pacote estatístico do *software* SISVAR (2019) e foi adotado como diferença significativa um nível de significância de 5%.

6 RESULTADOS

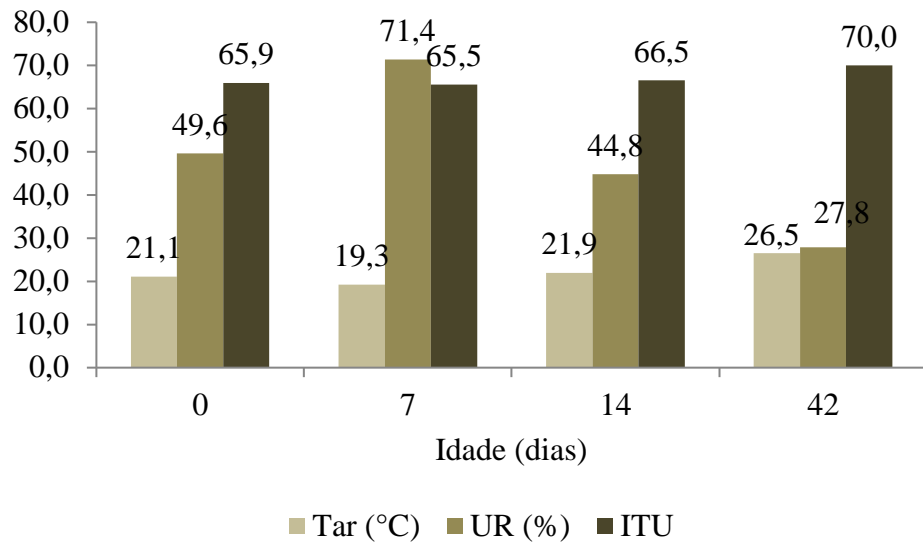
Analisando o ambiente térmico externo a sala de creche do Experimento 1, pode-se avaliar que o Índice de Temperatura e Umidade no início do experimento, foi 68,9, resultado inferior a 70. Aos 7 dias, verificou-se o valor de 71,3 (valor considerado crítico, sendo necessária a adoção providências para evitar perdas na produção), reduziu para 67,7 aos 14 dias, finalizando o experimento com um índice de 78,7. O qual encontra-se muito próximo de 79, indicando perigo, fazendo-se necessário a adoção de medidas de segurança para evitar perdas desastrosas. Verificando o ambiente térmico externo a sala de creche do Experimento 2, observou-se que o Índice de Temperatura e Umidade durante o período experimental se manteve inferior a 70, indicando condição de conforto para os animais.

Gráfico 1. Valores médios de temperatura do ar, umidade relativa e dos índices de temperatura e umidade (ITU) durante o período de realização do Experimento 1.



Fonte: Do autor, 2021.

Gráfico 2. Valores médios de temperatura do ar, umidade relativa e dos índices de temperatura e umidade (ITU) durante o período de realização do Experimento 2.



Fonte: Do autor, 2021.

Análise de desempenho

O desempenho dos animais pode ser mensurado através dos parâmetros ganho de peso médio diário, consumo de ração diário e conversão alimentar.

Os resultados para esses parâmetros estão demonstrados nas tabelas a seguir.

Tabela 3. Efeito das dietas experimentais sobre desempenho dos leitões do Experimento 1 durante o período experimental

Tratamentos					
Variável	CN ¹	CP ²	CV %	EPM	P-valor
Peso 0 dias	6,405	6,403	8,67	0,175563	0,9937
Peso 7 dias	7,502	7,356	8,16	0,191743	0,5969
Peso 14 dias	9,938	9,9849	10,03	0,313934	0,8434
Peso 42 dias	24,756	27,181	8,72	0,798043	0,0455
CRD ³ 0_7 dias	0,189	0,177	12,430	0,007	0,2419
CRD ³ 7_14 dias	0,437	0,449	15,900	0,022	0,7122
CRD ³ 14_42 dias	0,866	0,976	16,280	0,047	0,1165
GPD ⁴ 0_7 dias	0,157	0,136	12,430	0,007	0,2419
GPD ⁴ 7_14 dias	0,348	0,356	15,900	0,022	0,7122
GPD ⁴ 14_42 dias	0,562	0,619	16,280	0,047	0,1165
CA ⁵ 0_7 dias	1,247	1,318	16,500	0,031	0,466
CA ⁵ 7_14 dias	1,286	1,268	11,930	0,048	0,7913
CA ⁵ 14_42 dias	1,569	1,577	8,110	0,067	0,0098

¹ – CN- Controle Negativo: sem antibiótico. ² CP- Controle Positivo: Sulfato de Colistina. ³- CRD- Consumo de ração diário (gramas). ⁴- GPD- Ganho de peso diário (gramas). ⁵- CA- Conversão alimentar. Médias seguidas da mesma letra na linha não diferem significativamente entre si, pelo teste de Scot Knot (5%).

Fonte: Do autor, 2021.

Tabela 4. Efeito das dietas experimentais sobre desempenho dos leitões do Experimento 2 durante o período experimental

Variável	Tratamentos				
	CN ¹	CP ²	CV %	EPM	P-valor
Peso 0 dias	6,215	6,213	3,340	0,600	0,9767
Peso 7 dias	8,119	8,128	5,830	0,137	0,966
Peso 14 dias	8,989	9,134	6,410	0,168	0,5474
Peso 42 dias	19,532	20,323	4,850	0,279	0,0574
CRD ³ 0_7 dias	0,280	0,263	8,340	0,005	0,0778
CRD ³ 7_14 dias	0,360	0,368	23,450	0,247	0,817
CRD ³ 14_42 dias	0,648	0,659	8,590	0,016	0,6461
GPD ⁴ 0_7 dias	0,190	0,192	21,190	0,012	0,9205
GPD ⁴ 7_14 dias	0,212	0,253	26,440	0,018	0,1051
GPD ⁴ 14_42 dias	0,376	0,398	5,610	0,006	0,0228
CA ⁵ 0_7 dias	1,568	1,436	28,340	0,123	0,4575
CA ⁵ 7_14 dias	1,830	1,520	35,930	0,174	0,229
CA ⁵ 14_42 dias	1,729	1,657	10,920	0,059	0,3822

¹- CN- Controle Negativo: sem antibiótico. ²- CP- Controle Positivo: Com Halquinol. ³- CRD- Consumo de ração diário (gramas). ⁴- GPD- Ganho de peso diário (gramas). ⁵- CA- Conversão alimentar. Médias seguidas da mesma letra na linha não diferem significativamente entre si, pelo teste de Scot Knot (5%).

Fonte: Do autor, 2021.

Conforme pode-se observar, na variável peso, a utilização do Sulfato de Colistina (Experimento 1) como melhorador de desempenho resultou em animais do CP 8,92 % mais pesados quando comparados com CN ao final do experimento P=0,0455.

Ao se explorar os efeitos do Halquinol (Experimento 2) utilizado de maneira profilática, não foram encontradas diferenças significativas no peso dos animais CN e CP ao final da creche.

Para o consumo de ração diário, observando os resultados obtidos nos experimentos 1 e 2, não foram observadas diferenças estatísticas no CRD dos animais do CN e CP. Indicando que, mesmo com a inclusão de antibiótico, seja como melhorador de desempenho ou de maneira profilática, o consumo dos animais não foi afetado no período de creche.

Para os resultados encontrados para o ganho de peso médio diário, para o experimento 1, não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os tratamentos CN e CP durante todo o período experimental. Por outro lado, quando se explora os resultados do experimento 2, uma diferença significativa foi observada no período final, de 14 a 42 dias, apresentando o $P=0,0228$.

Ao estudar o efeito dos tratamentos na conversão alimentar dos animais, para os animais submetidos ao Sulfato de Colistina de maneira profilática (Experimento 1), no período de 14 a 42 dias foi possível notar uma diferença altamente significativa entre os tratamentos CN e CP, sendo $P= 0,0098$. Por outro lado, as mesmas variáveis para o Experimento 2 (Halquinol como melhorador de desempenho), não apresentaram diferenças significativas.

Incidência de diarreia

A Tabela 5 apresenta os valores encontrados para a incidência de diarreia durante o período de realização do experimento.

Tabela 5. Incidência de diarreia durante o desafio (%)

Experimento 1				
Tratamentos				
Variável	CN¹	CP²	EPM	P-valor
ID 0_7 dias	7,679	10	0,159	0,171
ID 7_14 dias	10,938	11,133	0,142	0,921
ID 14_42 dias	6,985	4,258	0,119	0,001
ID 0_42 dias	7,849	36,655	0,076	0,085
Experimento 2				
Tratamentos				
Variável	CN	CP	EPM	P-valor
ID 0_7 dias	24,405	23,214	0,183	0,798
ID 7_14 dias	8,333	18,75	0,369	0,033
ID 14_42	11,25	6,875	0,18	0,018
ID 0_42	13,844	12,097	0,112	0,316

¹ – CN- Controle Negativo: sem antibiótico. ² CP- Controle Positivo- com antibiótico.

³ – ID- Incidência de Diarreia. Médias seguidas da mesma letra na linha não diferem significativamente entre si, pelo teste de Scot Knot (5%).

Fonte: Do autor, 2021.

O Experimento 1, foi possível observar que os animais submetidos ao tratamento CP apresentaram menor incidência de diarreia no período de 14 a 42 dias, quando comparados com os animais CN ($P<0,05$) para o mesmo período. Ao observar o período total do desafio, 0 a 42

dias, não foram observadas diferenças significativas entre as porcentagens de diarreias. O Experimento 2 seguiu a mesma tendência, diferenças estatísticas significativas foram observadas no período de 14 a 42, contudo ao analisar o período total de execução do experimento, diferenças significativas não foram observadas.

Tabela 6. Efeito das dietas experimentais sobre a altura de vilosidade, profundidade de cripta e relação V:C, em μm , de leitões desafiados com Sulfato de Colistina (Experimento 1).

Tratamentos					
Variável	CN¹	CP²	CV %	EPM	P-valor
Vilosidade	370,523	374,961	20,440	26,966	0,9095
Cripta	305,925	294,974	16,540	17,572	0,6662
Relação Vilo:Cripta	1,237	1,326	27,200	0,123	0,6176

¹ – CN- Controle Negativo: sem antibiótico. ² CP- Controle Positivo: Com Sulfato de Colistina. Médias seguidas da mesma letra na linha não diferem significativamente entre si, pelo teste de Scot Knot (5%).

Fonte: Do autor, 2021.

Tabela 7. Efeito das dietas experimentais sobre a altura de vilosidade, profundidade de cripta e relação V:C, em μm , de leitões desafiados com Halquinol (Experimento 2)

Tratamentos					
Variável	CN¹	CP²	CV %	EPM	P-valor
Vilosidade	497,926	510,646	9,700	15,468	0,5681
Cripta	315,527	321,775	10,610	10,692	0,6843
Relação Vilo:Cripta	1,587	1,620	11,320	0,057	0,6838

¹ – CN- Controle Negativo: sem antibiótico. ² CP- Controle Positivo: Com Halquinol. Médias seguidas da mesma letra na linha não diferem significativamente entre si, pelo teste de Scot Knot (5%).

Fonte: Do autor, 2021.

Conforme demonstrado nas Tabelas 6 e 7, não foram encontrados resultados significativos entre os tratamentos para altura de vilosidade, profundidade de cripta e relação AV:PC do jejuno dos leitões avaliados nos Experimentos 1 e 2 para os tratamentos CN e CP.

Tabela 8. Efeito das dietas experimentais sobre a atividade antioxidante do jejuno em leitões do Experimento 1.

Tratamentos					
Variável	CN¹	CP²	CV %	EPM	P-valor
GSH 10 dias	732,069	554,039	31,790	72,281	0,1035
GST 10 dias	121,631	116,870	33,260	14,025	0,8138
Catalase 1	159,455	116,230	61,530	29,979	0,3258
SOD 10 dias	1111,055	1880,009	40,930	216,430	0,0249

¹ – CN- Controle Negativo: sem antibiótico. ² CP- Controle Positivo: Com Sulfato de Colistina. ³ GSH- Glutathiona reduzida, ⁴ GST- Glutathiona-S-traferase. ⁵ SOD- Superóxido dismutase. Médias seguidas da mesma letra na linha não diferem significativamente entre si, pelo teste de Scot Knot (5%).

Fonte: Do autor, 2021.

Tabela 9. Efeito das dietas experimentais sobre a atividade antioxidante do jejuno em leitões do Experimento 2.

Tratamentos					
Variável	CN¹	CP²	CV %	EPM	P-valor
GSH ³ 10 dias	138,718	133,212	39,490	16,977	0,8212
GST ⁴ 10 dias	2,190	1,796	20,470	0,129	0,0446
Catalase 1	21,821	22,643	31,810	2,236	0,7979
SOD ⁵ 10 dias	124,009	141,745	22,140	9,304	0,1945

¹ – CN- Controle Negativo: sem antibiótico. ² CP- Controle Positivo: Com Halquinol. ³ GSH- Glutathiona reduzida, ⁴ GST- Glutathiona-S-traferase. ⁵ SOD- Superóxido dismutase. Médias seguidas da mesma letra na linha não diferem significativamente entre si, pelo teste de Scot Knot (5%).

Fonte: Do autor, 2021.

Nos dois experimentos foi possível notar particularidades nas atividades antioxidantes. No Experimento 1 foi possível observar diferença significativa somente na atividade da superóxido-dismutase, em que teve $P=0,0249$. Ao explorar as mesmas variáveis para o Experimento 2 (Halquinol de como melhorador de desempenho), a atividade que apresentou diferenças significativas foi a Glutathiona-S-traferase, apresenta $P=0,0446$.

Tabela 10. Efeito das dietas experimentais sobre as concentrações de citocinas inflamatórias correspondentes ao décimo dia experimental

EXPERIMENTO 1					
Tratamentos					
Variável	CN¹	CP²	CV %	EPM	P-valor
IL ³ 10 aos 10 DIAS (pg/mL)	1638,667	396,190	76,440	347,799	0,0355
IL ³ 1 β aos 10 dias (pg/mL)	251,606	241,126	9,22	10,159	0,4866
EXPERIMENTO 2					
IL ³ 10 aos 10 DIAS (ng/mL)	4570,666	4582,646	78,560	1136,924	0,9941
TNF Alfa aos 10 dias (ng/mL)	0,018	0,025	47,41	0,019	0,6462

¹ – CN- Controle Negativo: sem antibiótico. ² CP- Controle Positivo: Com antibiótico. ³ IL - Interleucina. Médias seguidas da mesma letra na linha não diferem significativamente entre si, pelo teste de Scot Knot (5%).

Fonte: Do autor, 2021.

Ao averiguar a concentração de citocinas antiinflamatórias entre os tratamentos nos dois experimentos aos 10 dias, no Experimento 1 a IL-10 se comportou de maneira diferente entre os tratamentos CN e CP, sendo observado uma menor concentração sérica ($P < 0,0355$) nos leitões que receberam a dieta com Sulfato de Colistina como profilático.

Contudo, ao analisar a mesma variável na utilização de Halquinol como melhorador de desempenho (Experimento 2), os tratamentos CN e CP não se diferenciaram estatisticamente entre si. Ao observar as citocinas pró- inflamatórias, também foi possível observar que não houveram diferenças significativas para a Interleucina 1 β (IL - 1 β) aos 10 dias para o Experimento 1, bem como o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF – α) aos 10 dias para o Experimento 2.

7 DISCUSSÃO

Ambiente

É fundamental que os leitões sejam mantidos em sua zona de conforto térmico para que todos os nutrientes absorvidos sejam utilizados para o crescimento e não para a manutenção da temperatura corporal. Além disso, a umidade também é um fator de risco para muitas das enfermidades dos suínos e são recomendados níveis entre 50 e 75%, Carr , (1998). Neste estudo, valores de umidade relativa foram encontrados dentro desse intervalo nos Experimentos 1 e 2.

Durante a condução do Experimento 1, foi possível observar que a temperatura variou de 19°C a 27°C ao longo dos 42 dias e no Experimento 2, a variação foi de 19,3°C a 26,5°C. De acordo com PERDOMO et al. (1985), a faixa de temperatura ideal para conforto dos leitões na fase de creche encontra-se entre 20°C e 26°C. Analisando os resultados encontrados no presente estudo, no sétimo dia de desafio, para ambos experimentos, foi encontrada a temperatura média de 19°C, temperatura considerada inferior a temperatura conforto para os animais nesta fase. Os efeitos da temperatura externa é um fator importante na criação de suínos na fase de creche, pois segundo FERREIRA (2007), os leitões possuem menor capacidade de regulação térmica, uma vez que seu sistema termoregulatório ainda não está totalmente desenvolvido.

Quando um animal é submetido a um ambiente com temperatura mais baixa que a sua temperatura corporal, há uma dissipação de calor do seu corpo para o ambiente buscando assim um equilíbrio, porém, se esse processo for contínuo a temperatura corporal decresce de forma a levar o animal à morte ou a produzir calor através de atividades metabólicas (ENCARNAÇÃO, 1993). Em resposta ao estresse por calor, ocorre redução no consumo de alimentos e produção e aumento na temperatura corporal e na frequência respiratória dos animais (WEST, 2002). Contudo, no presente estudo tal fator foi observado somente aos sete dias, apresentando os demais dias T_{ar} superior a 20°C.

Quando houver realização de um diagnóstico bioclimático e os resultados mostrarem a necessidade de realizar a correção do bioclima, a fim de se obter as condições ideais de conforto térmico para a produção de aves, ao longo de todo ano, torna-se fundamental a realização de modificações ambientais com o passar de idade de acordo com a exigência do animal em cada fase de criação, com a finalidade de proporcionar um ambiente adequado para que o mesmo produza satisfatoriamente (COSTA et al, 2012).

Desempenho

Ganho de peso

Ao analisar as variáveis de desempenho animal, o ganho de peso dos leitões apresentou um comportamento diferenciado entre os Experimentos 1 e 2, e entre os tratamentos CN e CP. Para os animais do Experimento 1 durante o período de desafio, foi observada diferença significativa no peso aos 42 dias, com $P < 0,05$, sendo os animais do CP mais pesados que os animais do CN.

Essa evidencia pode ser justificada pelo fato de que a presença dos antibióticos influenciaram na microbiota intestinal e otimizaram o ganho de peso dos animais (FLINT, 2012), pois ocorre modulação do microbioma do hospedeiro (DIBNER e RICHARDS, 2005). Por outro lado, com relação ao peso dos animais do Experimento 2, os tratamentos CP e CN não se diferenciaram estatisticamente entre si. Essa diferença pode ser justificada pelo fato de as vias de administração serem diferentes, bem como o tipo de antibiótico.

Além disso, para ambos experimentos não houveram diferenças significativas para o GPD. Ao analisar GPD dos animais dos Experimento 1 e 2, não encontraram-se diferenças significativas entre os tratamentos CP e CN. Unno et. al. (2015), ao avaliarem o desempenho dos leitões aos 21 dias de idade submetidos aos tratamentos controle positivo (com a utilização de antibióticos) e controle negativo (sem a utilização), também não observaram diferenças significativas no GPD dos animais CP e CN.

O mesmo resultado foi encontrado por Junqueira et. al. (2009), que avaliaram o desempenho de leitões na fase de creche no período de 28 a 41 dias de idade alimentados com as rações experimentais contendo antibiótico, probiótico e prebiótico e não observaram diferenças no ganho de peso dos animais entre as rações experimentais. Bem como Sanches et al. (2006), que utilizaram antibiótico, probiótico, prebiótico e simbiótico na dieta pós-desmama e verificaram que o grupo controle negativo e o grupo que recebeu antibiótico apresentaram o mesmo desempenho.

Lin e Yu (2020), ao analisar em o aditivo alimentar fermentado com *Bacillus licheniformis* como um substituto antibiótico e seu efeito sobre o desempenho do crescimento, incidência de diarreia e microbiota cecal em leitões ao desmame, concluíram que as mudanças no peso corporal entre os grupos não foram estatisticamente significantes, apresentando grupo CP (27,24 kg) em comparação com o grupo CN (26,40 kg) ($p = 0,066$).

Consumo de diário

Em relação ao comportamento dos animais no CRD foi observado que em ambos os experimentos não foram encontradas diferenças significativas durante o período de desafio. Gavioli et al. (2013) realizaram estudo comparando o desempenho de suínos em crescimento que foram alimentados com dietas contendo colistina (10 ppm), tilosina (40 ppm), ou um produto simbiótico, e encontraram maior consumo de ração médio diário em suínos alimentados com tilosina quando comparado aos outros tratamentos. Ou seja, a Colistina e o tratamento controle negativo tiveram resultados parecidos ao nível estatístico.

O mesmo foi observado por Junqueira et. al. (2009), relataram que em seu estudo não houveram diferenças no CRD entre os animais do controle negativo e os animais tratados com aditivo.

Sbardella (2014) observou que o uso de colistina como aditivo (40 ppm) na alimentação de suínos na fase de creche melhorou o peso corporal final, o ganho de peso e a conversão alimentar. No entanto, esse autor não encontrou qualquer efeito da colistina sobre o CRD, condizentes com os achados no presente estudo.

Névoa et. al. (2015) em seu estudo sobre o desempenho e características bioquímicas de leitões submetidos a dietas com aditivos probióticos, prebióticos, simbióticos e antibióticos, ao analisarem os parâmetros de desempenho, observaram que não houve significância estatística entre os tratamentos para nenhuma das variáveis estudadas.

Em 2017, Johnson e Lay em seu estudo, avaliaram a performance de crescimento em leitões na fase de pós desmame e observaram que o consumo de ração foi maior no geral ($P = 0,01$) para glutamina (303 ± 28 g/d) em comparação com antibiótico (219 ± 28 g/d) e sem antibiótico (159 ± 28 g/d).

Porém, os mesmos autores encontraram resultados diferentes do observado neste trabalho quando se analisou o consumo entre os tratamentos com antibiótico (A) e sem antibiótico (NA), o qual tendeu a ser maior para A em comparação com NA. Uma vez que, os antibióticos podem ser incluído na dieta de leitões desmamados para reduzir a carga de patógenos e promover o crescimento enquanto se recuperam dos estresses gerados pelo demame (Hays, 1981). Esperava-se que com a adição dos antibióticos na alimentação dos animais melhorassem o consumo de alimentos pelos animais.

Conversão Alimentar

A eficiência alimentar não diferiu no estudo atual, o que diverge de grande parte da literatura histórica que demonstra que os antibióticos melhoraram a eficiência alimentar (CROMWELL, 2002). No entanto, muitas dessas pesquisas históricas demonstrando alimentação e as diferenças de eficiência são bastante antigas ou usam doses terapêuticas de antibióticos. A falta de melhoria da eficiência alimentar é consistente com as observações mais recentes de Shen et al. (2009).

MU et. al. (2017) avaliaram a eficiência dos leitões alimentados com dietas contendo antibióticos e concluíram que, não houve diferença significativa ($P > 0,05$) no GPD entre o CN (média \pm SEM: $278,8 \pm 7,1$ g) e grupo CP (média \pm SEM: $303,4 \pm 13,5$ g). Além disso, o CRD apresentou diferenças estatísticas significativas ($P > 0,05$) entre CN (média \pm SEM: $515,6 \pm 13,9$ g) e CP (média \pm SEM: $516,2 \pm 8,5$ g). Bem como não houveram diferenças estatísticas na CA.

Helm et. al. (2018) analisaram os mecanismos pelos quais os antibióticos aumentam o ganho de peso dos leitões, ao estudarem a CA, e não encontraram diferenças estatísticas entre os grupos CN e CP (0,85 vs. 0,88, $P = 0,617$). De acordo com a mesma autora (2019), em seu estudo onde avaliou as respostas dos leitões à alimentação com antibióticos em dosagens subterapêuticas, não observaram melhoria na eficiência alimentar, resultado consistente com as observações mais recentes de Shen et al. (2009) usando antibiótico em dosagem subterapêutica.

LONG et. al. (2019) em seus estudos comparando a eficiência dos efeitos do extrato de *Forsythia* como um antibiótico alternativo no desempenho de leitões observaram que a CA não foi afetado por quaisquer aditivos dietéticos.

Os mesmos resultados foram encontrados por Rezende (2019), que em seu trabalho analisou o desempenho de leitões tratados com ração CP (com halquinol - CH) e ração CN (sem a adição de halquinol- SH). A conversão alimentar acumulada foi diferente somente ao final da fase Inicial 1 que foi de 1,27 para o tratamento CH e 1,36 para o tratamento SH. Sendo que a conversão final para o período 34 do experimento foi de 1,45 para o tratamento CH e 1,50 para o tratamento SH, sem diferença estatística entre os mesmos.

Analisando de uma maneira geral o desempenho dos animais, esperava-se que com a utilização dos antibióticos os leitões apresentassem melhor desempenho, contudo tal fator não foi observado no presente estudo. Corroborando com os resultados encontrados por Faccin et. al., 2019, que em seu estudo avaliou os efeitos da idade de desmame e uso de antibióticos no desempenho de suínos em um sistema comercial. Contudo, no período geral de creche, embora

os porcos AB tivessem maior consumo de ração ($P = 0,004$), nenhuma diferença foi detectada para ganho médio diário ($P = 0,283$) e peso corporal no d 42 ($P = 0,419$). Apresentando uma pior CA ($P = 0,003$) quando AB foi alimentado. Ou seja, o fornecimento de antibióticos na ração não influenciou essas variáveis ($P = 0,626$).

INCIDÊNCIA DE DIARREIA

Os resultados de incidência de diarreia na fase de creche encontrados no presente estudo não corroboram com o efeito esperado pela atuação dos antibióticos em reduzir a diarreia, principalmente na primeira semana dessa fase. Os animais do grupo CP em ambos experimentos, no período de 7 a 14 dias tiveram menor incidência de diarreia comparada ao grupo CN.

Long et. al. (2019) em seu estudo comparando a eficiência dos efeitos do extrato de *Forsythia* como um antibiótico alternativo no desempenho de leitões, observaram que leitões alimentados com dieta com antibiótico (CTC) ou *Forsythia* (FSE) apresentaram uma redução significativa nas taxas de diarreia nas fases 1 e 2, ou seja, menor teor de *E. coli* nas fezes de leitões alimentados com uma dieta CTC e FSE, em comparação com o controle negativo (CTR), os leitões alimentados com CTC e FSE tiveram uma redução ($p < 0,05$) taxa de diarreia de cerca de 77% e 61% do dia 1 ao 14.

Lin e Yu (2020) observaram que a incidência de diarreia no grupo tratado com antibiótico foi inferior em comparação com o grupo controle no período de 1 a 14 dias ($p < 0,05$).

Contudo, as porcentagens de diarreia observadas pelos autores no período de 0 a 14 dias para o grupo CP e CN foram 6,84% e 16,06%, respectivamente. Quando comparados aos resultados obtidos nesse estudo, mesmo os animais do CN apresentaram índices de diarreia menores aos obtidos por Lin e Yu (2020).

Os diferentes resultados encontrados na incidência de diarreia podem estar associado aos diferentes manejos e condições sanitárias. Convém salientar que o desmame realizado no presente estudo foi aos 23 dias, em que os animais aprestam menor resistência imunológica. Nos estudos de Lin e Yu o desmame foi realizado aos 28 dias.

VILOSIDADES

Os índices de morfologia intestinal são frequentemente um critério útil para estimar a digestão de nutrientes e a capacidade de absorção do intestino. A altura das vilosidades, profundidade de cripta e relação vilo: cripta não apresentam diferenças significativas neste estudo, em ambos experimentos. Corroborando com os resultados encontrados por Wu et. al. (2012), que observaram que tratamento dietético (com antibiótico) não afetou a morfologia intestinal no duodeno ($P > 0,05$), bem como a altura das vilosidades no jejuno ($P > 0,05$). Porém, no mesmo estudo observaram que a profundidade da cripta era mais profunda ($P < 0,05$) em leitões alimentados com dieta antibiótica do que em leitões alimentados com dieta controle. Além disso, a relação entre a altura das vilosidades e a profundidade da cripta em o jejuno se apresentaram maior ($P < 0,05$) para leitões alimentados com dieta antibiótica do que para leitões alimentados com a dieta controle.

Ferreira et al. (2017), também não observaram efeito ($P > 0,05$) para a altura das vilosidades (VH) com o uso de antibióticos. Bem como Santos et al. (2010), avaliando o efeito dos antibióticos e diferentes níveis de inclusão de MOS (0,25%, 0,50%, ou 0,75%) nas dietas de leitões de 22 a 63 dias de idade, não observou nenhum efeito em VH.

Jhonson e Lay (2017), em seu estudo observaram a relação altura das vilosidades para a profundidade da cripta foi maior ($P < 0,05$) no duodeno (12,1%) e jejuno (12,8%) para dieta com antibiótico (A) e dieta contendo glutamina (GLU) em comparação com leitões da dieta controle negativo (NA), e maior no íleo (15,6%) para GLU em comparação com A e leitões NA.

Chen et. al. (2021) ao investigarem os efeitos dos xilo-oligossacarídeos (XOS 500) no crescimento e na microbiota intestinal como potenciais substitutos para antibióticos em leitões desmamados, observaram que a altura das vilosidades e a relação altura das vilosidades: profundidade da cripta do íleo no grupo de tratamento XOS500 aumentou significativamente em comparação com o grupo CON e teve um comportamento similar ao grupo contendo antibiótico (CTC). De forma similar, De Maesschalck et al. (2015) descobriram que a suplementação de 0,5% de XOS para a alimentação do frango melhorou significativamente o altura das vilosidades do íleo.

Embora seja demonstrado por Liu et al. (2018) e outros autores que suplementação com antibióticos pode melhorar a morfologia intestinal e a digestibilidade aparente do trato gastrointestinal dos leitões, neste estudo tal fator não foi observado.

As vilosidades são estruturas importantes presentes no intestino delgado, envolvidas principalmente na absorção de nutrientes. Uma vez que vem sendo discutido a capacidade de

resistencia bacteriana, a adoção de mecanismos eficientes que possibilitem melhorar o desempenho animais é algo extremamente relevante. Os prebióticos, por sua vez, foram relatados como melhoradores de desempenho promovendo melhor absorção de nutrientes e melhorando a estrutura intestinal (PAN et al., 2018), pois um aumento da altura das vilosidades aumentaria a área de superfície para absorção de nutrientes (Choe et al., 2012).

ESTRESSE OXIDATIVO

O estresse oxidativo é o resultado de um desequilíbrio da concentração de ROS e dos níveis de proteínas sequestrantes de ROS no soro ou no tecido (WANG et al., 2017). Fatores estressantes ocorridos no período podem aumentar o estresse oxidativo. Enzimas antioxidantes, como glutatona peroxidase e superóxido-dismutase, CAT e SOD, são parte de um sistema antioxidante que é usado para proteger o corpo do estresse oxidativo e dano celular (ZHAN et al., 2006).

A Superóxido dismutase é responsável por converter radicais superóxidos em peróxido de hidrogênio não tóxico que serão posteriormente convertidos em água não tóxica por meio de atividades CAT ou glutatona peroxidase (YIN et al., 2014). Wang et al. (2012) estudaram os efeitos de *Lactobacillus plantarum* ZLP001 na dieta de leitões recém-desmamados quando comparados aos antibióticos e mostraram que maiores atividades dessas enzimas antioxidantes pode diminuir as concentrações de ROS, aliviando assim o estresse oxidativo.

A capacidade antioxidante foi avaliada no jejuno. No Experimento 1, a ação da Glutaciona reduzida e Glutaciona S-transferase não se diferiram entre os tratamentos. A atividade da catalase também não sofreu alteração significativa nos tratamentos controle positivo em comparação com o grupo de controle negativo. A capacidade dos antibióticos em melhorarem o estresse oxidativo tem sido relatado por meio de melhorias na capacidade antioxidante total sérica (LONG et al., 2017), atividades da Glutaciona Peroxidase e SOD (DIAO et al., 2016) e eliminação de radicais hidroxila (LONG et al., 2017).

Para o Experimento 2, em que o halquinol foi utilizado de maneira profilática, a ação da Glutaciona reduzida, Catalase e SOD não sofreram alterações significativas nos tratamentos controle positivo em comparação com o grupo de controle negativo. Contudo, de acordo com Wang et al. (2017), quando utiliza antibióticos espera-se que os níveis séricos de GSH, GTH E SOD sejam aumentados, contribuindo para reduzir as concentrações de MDA. Esses resultados estavam de acordo com outros descobertas (WANG et al. 2009; YANG et al. 2009; WANG et al. 2012b; TANG et al. 2016), que mostrou que as atividades de antioxidase foram aumentadas

enquanto os níveis de MDA foram diminuídos.

A capacidade redox do epitélio intestinal é extremamente importante para que o intestino possa desempenhar funções de digestão e absorção de nutrientes (CIRCU e AW, 2012), sendo de vital importância para a saúde animal.

CITOCINAS INFLAMATÓRIAS

O estresse oxidativo é frequentemente correlacionado com o processo inflamatório. O aumento da concentração de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-1 β pode reduzir a expressão de proteínas das tight junctions e, conseqüentemente, prejudicar a função de barreira intestinal (AL-SADI et al., 2009; SUZUKI et al., 2011). Durante uma infecção, as citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β e TNF- α , desempenham um papel fundamental na elaboração de uma resposta imune. Porém, a produção exagerada dessas citocinas teria efeitos prejudiciais sobre o crescimento e a saúde dos animais (SPURLOCK, 1997).

No presente estudo foi possível observar no Experimento 1 a atuação da citocina pró-inflamatória IL-1 β , a qual não apresentou diferenças estatísticas significativas entre os tratamentos CP e CN ($P > 0,05$). Bem como no Experimento 2, a citocina TNF- α também não se diferiu entre os tratamentos CP e CN ($P > 0,05$).

Porém, resultados diferentes foram encontrados por Alvarenga (2019), cujo estudo objetivou avaliar a atuação dos prebióticos em substituição à antimicrobiano em dietas de leitões recém-desmamados e observou que os animais do grupo CON (com antibióticos) apresentaram menor ($P < 0,05$) quantificação de fator de necrose tumoral- α (TNF- α) comparada à dos animais dos demais grupos (com diferentes probióticos).

Barreto (2019), encontrou resultados semelhantes ao desse estudo, em que observou que os valores de TNF- α não foram estatisticamente diferentes entre os tratamentos. De acordo com Cui et al. (2007), citocina pró-inflamatória exerce influência na integridade do intestino, no que se refere à permeabilidade e pode contribuir para distúrbios intestinais.

Por outro lado, a interleucina 10 (IL-10) é uma potente citocina antiinflamatória que protege o intestino contra a inflamação patogênica. Os resultados de IL-10 demonstraram que os animais dos grupos CN e CP sofreram processo inflamatório, pois sua presença indica que houve demanda da mesma para controlar a inflamação. Contudo, a utilização de colistina impede a capacidade da endotoxina de induzir choque através da liberação de citocinas, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e IL-1 (SENTÜRK, 2005; BAEUERLEIN et al., 2009).

Hu et al. (2017) analisaram como os fitoesteróis melhoram a imunidade e exercem atividade antiinflamatória em leitões desmamados e observaram que a colistina elevou os níveis séricos de IL-10 no soro em leitões como em comparação com o controle ($P < 0,05$). Ou seja, a suplementação de polimixina E em leitões aumentou a atuação de citocinas antiinflamatórias IL-10 em comparação com o controle.

Wang et al. (2019) avaliaram a suplementação combinada de *Lactobacillus fermentum* e *Pediococcus acidilactici* na promoção de crescimento, modulando a microbiota e reduzindo a inflamação intestinal em leitões desmamados e observaram que, a alimentação com antibiótico reduziu o nível sérico de interleucina-10 (IL-10) ($P < 0,05$). Ainda de acordo com o mesmo autor, a citocina antiinflamatória, IL-10 no soro, foi reduzida no grupo antibiótico, resultados semelhantes aos encontrados no Experimento 1.

O uso do antibiótico foi capaz de reduzir a contagem total de leucócitos e neutrófilos no pós-desmame, revertendo a leucocitose apresentada pelo grupo CN (FELDMAN et al., 2000). Esses resultados podem ser benéficos para o desempenho de crescimento dos leitões, uma vez que há uma redução da resposta inflamatória causada pelo desmame (CZECH et al., 2009; LIU et al., 2013). Pois as contagens de leucócitos são comumente usadas para estimar o risco de bactérias infecção, e um aumento de leucócitos indica a presença de inflamação (GORDON-SMITH, 2009).

Por outro lado, conforme observado no Experimento 2, os níveis séricos de IL-10 entre os grupos CP e CN não diferiram estatisticamente entre si, evidenciando que a utilização de antibiótico de maneira profilática não foi eficaz para minimizar a resposta antiinflamatória.

8 CONCLUSÃO

A suinocultura passou por transformações e se tornou uma grande cadeia produtiva de carne. Contudo, para proporcionar elevada produção faz-se necessário a adoção de medidas que proporcionem maior eficiência nos sistemas produtivos.

No presente estudo a utilização de Sulfato de Colistina melhorou o peso dos animais aos 42 dias, CA no período de 14 a 42 dias, Incidência de diarreia e a atividade da citocina antiinflamatória (IL 10) dos animais do Experimento 1. Para os animais do Experimento 2, o Halquinol possibilitou maior ganho de peso diário no período de 14 a 42 dias, reduziu a incidência de diarreia no mesmo período dias e reduziu a atividade da glutatona S- transferase os 10 dias.

Porém, esperava-se que a dição dos antibióticos também interferissem positivamente no consumo de ração diário, assim como a morfologia intestinal, as quais não se diferiram entre os tratamentos CP e CN.

Embora se saiba que a utilização de antimicrobianos possibilita ganhos na produção animal, nos últimos anos tem-se visto que essa prática também possibilita que as bactérias adquiriram resistência aos antibióticos.

Visando controlar o uso indiscriminado de antibióticos na produção animal, varios países, inclusive o Brasil estão se adaptando a novas formas de criação. A utilização de antibióticos como melhoradores de desempenho para leitões na fase de creche no presente estudo se apresentou eficiente. Todavia, analisando o cenário atual observa-se a necessidade de substituir os antibióticos por outros aditivos que não sejam nocivos ao meio ambiente, do mesmo modo que não possibilitem que as bactérias adquiram resistencia aos quimioterápicos.

Além de garantir a biossegurança e a saúde dos animais no sistema de produção, contribuir com a segurança alimentar, bem como a sustentabilidade econômica e ambiental da cadeia produtiva da suinocultura. Assim sendo, mais estudos sobre a adoção de aditivos alternativos em substituição aos antibióticos devem ser realizadas.

REFERÊNCIAS

- ABUDABOS, A.M.; AL-BATSHAN, H.A.; MURSHED, M.A. Effects of prebiotics and probiotics on the performance and bacterial colonization of broiler chickens. **S. Afr. J. Anim. Sci.**, n. 45, p. 419–428, 2015.
- ADACHI, Y.; OKAZAKI, M.; OHNO, N.; YADOMAE, T. Enhancement of cytokine production by macrophages stimulated with (1→3)- β -D-glucan, grifolan (GRN), isolated from *Grifola frondosa*. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v.17, p.1554– 1560, 1994.
- AHMED, S.T. et al. Evaluation of *Lactobacillus* and *Bacillus*-based probiotics as alternatives to antibiotics in enteric microbial challenged weaned piglets. **Afr. J. Microbiol. Res.**, n. 8, p. 96–104, 2014.
- AJINOMOTO. **AminoGut Aminoácidos para a função intestinal**. n. Figura 3, p. 114–115, 2007.
- AJINOMOTO. **Nutrição de aminoácidos para leitões: uma visão da indústria**. p. 14, 2012.
- ALMEIDA, L. M. et al. Dietary inclusion of symbiotic in post weaning piglets with nutritional challenge. **Archives of Veterinary Science**, n. 22, v. 3, p.57-65, 2017.
- AUS DER BEEK, T. et al. Pharmaceuticals in the environment: global occurrences and perspectives. **Environ. Toxicol. Chem.**, n. 35, v. 4, p. 823-835, 2016.
- BAEUERLEIN, A., ACKERMANN, S., AND PARLESACK, A. Transepithelial activation of human leukocytes by probiotics and commensal bacteria: role of Enterobacteriaceae-type endotoxin. **Microbiol. Immunol.**, n. 53, p. 241–250, 2009.
- BALTIĆ, B. et al. Importance of medium chain fatty acids in animal nutrition. In **IOP Conference Series: Earth and Environmental Science**; IOP Publishing: Bristol, UK, v. 85, p. 012048–012054, 2017.
- BENEDETTA, T. et al. From Acidifiers to Intestinal Health Enhancers: How Organic Acids Can Improve Growth Efficiency of Pigs. **Animals**, v. 10, p. 134, 2020.

BISCHOFF, S. C. “Gut health”: A new objective in medicine? **BMC Medicine**, v. 9, 2011.

BLACHIER, F.; WU, G.; YIN, Y. Nutritional and Physiological Functions of Trans-Fatty Acids. **Paris: Springer, 2013.**

BLOOD, D. C. et al. Clínica Veterinária: um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e eqüinos. **9º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan**, p.657-661, 2002.

BOURGOT, C. LE et al. Maternal short-chain fructooligosaccharide supplementation influences intestinal immune system maturation in piglets. **PLOS ONE**, v. 9, n. 9, p. 1–12, 2014.

BRESTOFF, J. R.; ARTIS, D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. **Nature Immunology**, v. 14, n. 7, p. 676–684, 2013.

BRITO, J. M. DE et al. Probióticos, prebióticos e simbióticos na alimentação de não-ruminantes. **Revista Eletrônica Nutritime**, v. 10, p. 2525–2545, 2013.

BROWN, K. et al. Antimicrobial growth promoter use in livestock: a requirement to understand their modes of action to develop effective alternatives. **Int. J. Antimicrob. Agents**, n. 49, v. 1, p. 12–24, 2017.

CANTARELLI, V. S.; AMARAL, L. G. Desenvolvimento do sistema digestório de leitões. In: REUNIÃO ANUAL DO CBNA: CONGRESSO SOBRE NUTRIÇÃO DE ANIMAIS JOVENS -AVES E SUÍNOS, 28., 2013, Campinas. **Anais...** Campinas: CBNA, 2013.

CAO, G. et al. Positive effects of a *Clostridium butyricum*-based compound probiotic on growth performance, immune responses, intestinal morphology, hypothalamic neurotransmitters, and colonic microbiota in weaned piglets. **Food & Function**, 2019.

CARR, J. et al. Post-weaning respiratory and enteric syndromes of the pig. In: Wiseman J., Varley M.A. & Chadwick J.P. (Eds). **Progress in Pig Science**. Nottingham: University Press, pp.141-176, 1998.

CASEWELL, M. et al. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. **J Antimicrob Chemother**, n. 52, v. 2, p. 159– 61, 2003.

CASTANON, J. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. **Poultry Sci.**, n. 86, v. 11, p. 2466-2471, 2007.

CERQUEIRA, L.G. S. **Plasma suíno spray dried em dietas para leitões no calor**. 2011. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) – Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2011.

CETIN-KARACA, H. **Evaluation of Natural Antimicrobial Phenolic Compounds against Foodborne Pathogens**. Master's Thesis, University of Kentucky, Lexington, KY, USA, 2011.

CHAMONE, J. et al. Fisiologia Digestiva de Leitões. **Nutritime**, v. 7, p. 1353–1363, 2010.

CHATTOPADHYAY, M. K. Use of antibiotics as feed additives: A burning question *Frontiers in Microbiology*. **Frontiers Research Foundation**, 2014.

CHEN, J. et al. Alpha-Ketoglutarate in low-protein diets for growing pigs: Effects on cecal microbial communities and parameters of microbial metabolism. **Front. Microbiol.**, v. 9, p. 1057, 2018.

CHEN, J.; LIU, X. The role of interferon γ in regulation of CD4+ T-cells and its clinical implications. **Cell Immunol**, n. 254, p. 85-90, 2009.

CHENG, C. et al. Supplementing Oregano Essential Oil in a Reduced-Protein Diet Improves Growth Performance and Nutrient Digestibility by Modulating Intestinal Bacteria, Intestinal Morphology, and Antioxidative Capacity of Growing-Finishing Pigs. **Animals**, v. 8, n. 9, p. 159, 2018.

CHENG, D. et al. Bioprocessing for elimination antibiotics and hormones from swine wastewater. **Sci. Total Environ**, 2017.

CHENG, D. et al. A critical review on antibiotics and hormones in swine wastewater: Water pollution problems and control approaches. **Journal of Hazardous Materials**, v. 387, n 5, April

2020.

CIRCU, M. L.; AW, T. Y. Intestinal redox biology and oxidative stress. **Semin Cell Dev Biol**, v. 23, p.729–737, 2012.

COCHRANE, R. et al. Assessing the Effects of Medium Chain Fatty Acids and Fat Sources on Porcine Epidemic Diarrhea Virus Viral RNA Stability and Infectivity. **Kans. Agric. Exp. Stn. Res. Rep.**, n. 2, v. 1, 2016.

COHEN-PORADOSU, R. et al. Bacteroides fragilis–Stimulated Interleukin-10. Contains Expanding Disease. **J. Infect. Dis.**, v. 204, p. 363–371, 2011.

COSTA, J.H.S.; SANTOS, L.F.D.; DANTAS, R.T. Diagnóstico bioclimático para produção de aves. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, Mossoró – RN, vol. 7, n. 4, p.45 – 49, 2012.

COUPER, K.N.; BLOUNT, D. G.; RILEY, E. M. IL-10: the master regulator of immunity to infection. **J Immunol**, n.180, p. 5771–5777, 2008.

CROMWELL, G. L. Why and how antibiotics are used in swine production. **Anim. Biotechnol.**, n. 13, v. 1, p. 7– 27, 2002.

CUMMINGS, J.H. Short chain fatty acids in the human colon. **Gut**, v. 22, p. 763–779, 1981.

DE WAAL MALEFYT, R. et al. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. **J Exp Med**, v. 174, p. 1209–1220, 1991.

DE WAAL MALEFYT, R. et al. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. **J Exp Med.**, v. 174, p. 915–924, 1991.

DENG, Y. et al. Resistance integrons: class 1, 2 and 3 integrons. **Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.**, n. 14, v. 1, p. 45, 2015.

DEWEY, C. E. et al. Use of antimicrobials in swine feeds in the United States. **Swine Heal**, v. 7, p. 19–25, 1999.

DIAO, H. et al. Gastric infusion of short-chain fatty acids can improve intestinal barrier function in weaned piglets. **Genes Nutr.**, v. 14, p. 2–4, 2019.

DIBNER, J.; BUTTIN, P. Use of organic acids as a model to study the impact of gut microflora on nutrition and metabolism. **J. Appl. Poult. Res.**, v. 11, p. 453–463, 2002.

DIBNER, J. J.; RICHARDS, J. D. Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action. **Poult Sci.**, v. 84, n. 4, p.634–643, 2005.

DING L. et al. IL-10 inhibits macrophage costimulatory activity by selectively inhibiting the up-regulation of B7 expression. **J Immunol**, v. 151, p. 1224–1234, 1993.

DONZELE J.; ABREU M.L.T.; HANNAS M.I.Recentes avanços na nutrição de leitões. In: SIMPÓSIO SOBRE MANEJO E NUTRIÇÃO DE AVES E SUÍNOS E TECNOLOGIA DA PRODUÇÃO DE RAÇÕES, 2002, Campinas. **Anais...** Campinas: CBNA, p. 103-161, 2002.

DUMAS, S. E. et al. Judicious use of prophylactic antimicrobials to reduce abdominal surgical site infections in periparturient cows: part 1-a risk factor review. **Vet. Rec.**, v. 178, p. 654–660, 2016.

ENCARNAÇÃO, R. O. A ameaça do estresse. **A Lavoura**, n. 602, 1993.

European Union Register of Feed Additives. Available online: https://ec.europa.eu/food/safety/animalfeed/feed-additives/eu-register_en (accessed on 20 November 2019).

FACCIN, J. et al. Effects of Weaning Age and Antibiotic Use on Pig Performance in a Commercial System. **Kansas Agricultural Experiment Station Research Reports**, v. 5, n. 10.4148, p. 2378-5977.7836, 2019.

FAWC - Farm Animal Welfare Council. Farm Animal Welfare in Great Britain: Past, Present

and Future. Disponível em:
[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/319292/
Farm_Animal_Welfare_](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/319292/Farm_Animal_Welfare_)

FDA. The judicious use of medically important antimicrobial drugs in food-producing animals. Rockville, MD: **Food and Drug Administration**; 2012.

FEFANA. Organic Acids in Animal Nutrition. 2014. Available online: <http://fefana.org/publication/organic-acids-in-animal-nutrition/> (accessed on 20 November 2019).

FERREIRA, R. Efeitos do clima sobre a nutrição de suínos. In: Encontros técnicos ABRAVES, 11., 2000, Chapecó. **Anais...** Concórdia: Embrapa Aves e Suínos, 2000. p. 1-15. Disponível em: <http://www.cnpsa.embrapa.br/abrades-sc/pdf/Memorias2000/1_RonyFerreira.pdf>. Acesso em: 18 nov. 2014.

GASKINS, H.; COLLIER, C.; ANDERSON, D. Antibiotics as growth promotant: mode of action. **Anim. Biotechnol.**, n. 13, v. 1, p. 29-42, 2002.

GAVIOLI, D. F. **Efeitos de promotores de crescimento para suínos sobre o desempenho zootécnico, a qualidade intestinal e a eficiência da biodigestão dos dejetos.** Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Centro de Ciências Agrárias, Universidade Estadual de Londrina, Londrina-PR, 65p. 2012.

GAVIOLI, D. F. Efeito de promotores de crescimento para suínos sobre o desempenho zootécnico, a qualidade intestinal e a eficiência da biodigestão dos dejetos. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 34, n. 6, suplemento 2, p. 3983-3998, 2013.

GIOVAGNONI, G. et al. Organic acids and nature identical compounds can increase the activity of conventional antibiotics against *Clostridium Perfringens* and *Enterococcus Cecorum* in vitro. **J. Appl. Poult. Res.**, v. 28, p. 1398–1407, 2019.

GONG, J. et al. Chinese herbs as alternatives to antibiotics in feed for swine and poultry production: Potential and challenges in application. *Canadian Journal of Animal Science*, v. 94,

n.2, p. 223-241, 2014.

GU, Y. et al. Interleukin 10 suppresses Th17 cytokines secreted by macrophages and T cells. **Eur J Immunol**, v. 38, p. 1807–1813, 2008.

GUPTA, R.C.; SRIVASTAVA, A.; LALL, R. *Nutraceuticals in Veterinary Medicine*. **Springer International Publishing**, Cham, Switzerland, 2019.

GUEVARRA, R. B. et al. The dynamics of the piglet gut microbiome during the weaning transition in association with health and nutrition. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 9, n. 1, p. 54, dez. 2018.

HALAS, D. et al. Dietary supplementation with benzoic acid improves apparent ileal digestibility of total nitrogen and increases villous height and caecal microbial diversity in weaner pigs. *Animal Feed Science and Technology*, v. 160, n. 3-4, p. 137–147, 2009.

HAYS, V. W. 1981. *The Hays Report: Effectiveness of Feed Additive Usage of Antibacterial Agents in Swine and Poultry Production*. **Office of Technology Assessment**, US Congress, Washington, DC, and Rachele Laboratories, Long Beach, CA.

HELM, E. T. et al. Understanding the Performance Enhancing Mode of Action of in-Feed Sub-Therapeutic Antibiotics in Nursery Pigs. **Journal of Animal Science**, v. 96, n. 2, p. 72, 2018.

HELM, E. T. Evaluating nursery pig responses to in-feed sub-therapeutic antibiotics. **PLoS ONE**, n. 14, v. 4, 2019.

HIRSHFIELD, I.; TERZULLI, S.; O'BYRNE, C. Weak organic acids: A panoply of effects on bacteria. **Sci.Prog.**, v. 86, p. 245–269, 2003.

HOLMAN, D. B.; CHENIER, M. R. Impact of subtherapeutic administration of tylosin and chlortetracycline on antimicrobial resistance in farrow-to-finish swine. **FEMS Microbiol.**, v. 85, p.1-13, 2013.

HU, Q. et al. Phytosterols improve immunity and exert anti-inflammatory activity in weaned

- piglets. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, n. 97, v. 12, p. 4103–4109, 2017.
- IANARO, A. et al. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. **J Pharmacol Exp Ther**, n. 292, p. 156-163, 2000.
- HUYGHEBAERT, G.; DUCATELLE, R.; VAN IMMENSEEL, F. An update on alternatives to antimicrobial growth promoters for broilers. **Vet. J.**, v. 187, p. 182–188, 2011.
- JAYARAMAN, B.; NYACHOTI, C. M. Husbandry practices and gut health outcomes in weaned piglets: A review. **Animal Nutrition Journal**, 2017.
- JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2017.
- KAMADA, N. et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. **Nature Reviews Immunology**, n. 13, v. 5, p. 321–335, 2013.
- KELLY, D.; SMYTH, J. A.; MCCRACKEN, K. J. Digestive development of the early-weaned pig. *British Journal of Nutrition*, v. 65, p. 169-180, 1991.
- KHAN, R.U.; NAZ, S. The applications of probiotics in poultry production. **Worlds Poult. Sci. J.**, n. 69, p. 621–632, 2013.
- KIM, Y.Y. et al. Acidifier as an alternative material to antibiotics in animal feed. *Asian Australas. J. Anim. Sci.*, v. 18, p. 1048–1060, 2005.
- KIM, H. B.; ISAACSON, R. E. The pig gut microbial diversity: understanding the pig gut microbial ecology through the next generation high throughput sequencing. **Vet Microbiol.**, v. 177, p. 242–251, 2015.
- KLEIN, E.Y. et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. **In: Proceedings of the National Academy of Sciences**, 2018.
- KOVANDA, L. et al. In vitro antimicrobial activities of organic acids and their derivatives on several species of gram- negative and gram-positive bacteria. **Molecules**, v. 24, p. 3770, 2019.

KREGEL, K. Invited review: heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. **Journal of Applied Physiology**, v. 92, p. 2186–2002, 2002.

KUMMER, R. et al. Fatores que influenciam o desempenho dos leitões na fase de creche. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 37, p. 195–210, 2009.

LALLÈS, J.P. et al. Gut function and dysfunction in young pigs: physiology. **Animal Research**, v.53, p. 301–316, 2004.

LANDERS, T. F. et al. A Review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. **Public Health Rep.**, v. 127, p. 4–22, 2012.

LE DEVIDICH, J.; NOBLET, J. Growth rate and protein and fat gain in early-weaned piglets housed below thermoneutrality. **Livestock Production Science**, v. 9, p. 731–742, 1982.

LE DIVIDICH, J.; SÈVE, B. Effects of underfeeding during the weaning period on growth, metabolism, and hormonal adjustments in the piglet. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 19, p. 63–74, 2000.

LEKAGUL, A. Patterns of antibiotic use in global pig production: a systematic review. **Vet. Anim. Sci.**, 2019.

LEVINSON, W. Microbiologia Médica e Imunologia. 13.ed. Porto Alegre: **Amgh**, 2016.

LEYVA, S. et al. Antifungal Microbial Agents for Food Biopreservation-A Review. **Microorganisms**, n. 5, v. 37, 2017.

LI, X. et al. Succinate modulates intestinal barrier function and inflammation response in pigs. **Biomolecules**, v. 9, p. 486, 2019.

LIN, K. H.; YU, Y. H. Evaluation of *Bacillus licheniformis*-Fermented Feed Additive as an Antibiotic Substitute: Effect on the Growth Performance, Diarrhea Incidence, and Cecal Microbiota in Weaning Piglets. **Animals**, n. 10, v. 9, p. 1649, 2020.

LIU, F. et al. Heat-stress-induced damage to porcine small intestinal epithelium associated with downregulation of epithelial growth factor signaling. **Journal of animal science**, v. 87, n. 6, p. 1941–9, jun. 2009.

LIU, J. et al. Investigation of pharmaceutically active compounds in an urban receiving water: occurrence, fate and environmental risk assessment. **Ecotoxicol. Environ. Saf.**, v. 154, p. 214–220, 2018.

LONG, S. Effects of Forsythia Suspense Extract as an Antibiotics Substitute on Growth Performance, Nutrient Digestibility, Serum Antioxidant Capacity, Fecal Escherichia coli Concentration and Intestinal Morphology of Weaned Piglets. **Animals**, n. 9, p. 729, 2019.

LÓPEZ-GÁLVEZ, G. Alternatives to antibiotics and trace elements (copper and zinc) to improve gut health and zootechnical parameters in piglets: A review. **Animal Feed Science and Technology**, p. 10.1016-11.4727, 2020.

MAKKINK, C. et al. Gastric protein breakdown and pancreatic enzyme activities in response to two different dietary protein sources in newly weaned pigs. **Journal of Animal Science**, v. 72, p. 2843–2850, 1994.

MALHEIROS, F. M. (2019). **Quantificação bioeconômica do impacto do bem-estar no desmame e final de creche de suínos**. Dissertação (Mestrado em agronegócios), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), 2019.

MANNO, M. C. et al. Efeito da Temperatura Ambiente sobre o Desempenho de Suínos dos 15 aos 30 kg 1 Effect of Thermal Environment on Performance of Growing Pigs from 15 to 30 kg. p. 1963–1970, 2005.

MARION, J.; DIVIDICH, J. LE. Nutrient – Gene Interactions Weaning and Feed Intake Alter Pancreatic Enzyme Activities and Corresponding mRNA Levels in 7-d-Old Piglets. **American Society for Nutritional Sciences**, n. August, p. 362–368, 2003.

MARSHALL, B. M.; LEVY, S. B. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 24, p. 718–733, 2011.

MAYER, E.A. The physiology of gastric storage and emptying. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 3rd ed.; Johnson, L.R., Alpers, D.H., Christensen, J., Jacobsen, E., Eds.; **Lippencott Raven Press: New York, NY**, v.1, p. 929–976, 1994.

MENTEN, J. F. M. et al. Antibióticos, ácidos orgânicos e óleos essenciais na nutrição de monogástricos. In: SAKOMURA, N. K. et al. (Eds.). **Nutrição de não ruminantes**. 1a edição ed. Jaboticabal: Funep, p. 511–536, 2014.

MEYER, T.; SILVA, A. DA. Resposta celular ao estresse. *Revista da Associação Médica Brasileira*, p. 181–188, 1999.

MOLE, B. Farming up trouble. **Nature**, v. 499, p. 398–400, 2013.

MOORE, W. K. et al. Interleukin-10 and the Interleukin-10 Receptor. **Annual Review of Immunology**, v. 19, p. 683–765, 2001.

MORÉS, Nelson. É possível produzir suínos sem o uso de antimicrobianos melhoradores de desempenho?. In: Embrapa Suínos e Aves-Artigo em anais de congresso (ALICE). In: CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE NUTRIÇÃO ANIMAL, 6., 2014, São Pedro, SP. Anais... São Pedro, SP: CBNA, 2014.

MONTAGNE, L.; PLUSKE JR, HAMPSON DJ. A review of interactions between dietary fibre the intestinal mucosa, and their consequences on digestive health in young non-ruminant animals. **Anim Feed Sci Technol** 2003;108:95–117.

MROZ, Z. Organic acids as potential alternatives to antibiotic growth promoters for pigs. **Adv. PorkProd.**, v. 16, p. 169–182, 2005.

MU, C. et. al. Alteration of metabolomic markers of amino-acid metabolism in piglets with in-feed antibiotics. **Amino Acids**, n. 49, v. 4, p. 771–781, 2017.

MUHAMMAD, A. B. et al. Comparative Efficacy of Selected Phytobiotics with Halquinol and Tetracycline on Gut Morphology, Ileal Digestibility, Cecal Microbiota Composition and Growth Performance in Broiler Chickens. **Animals**, n. 10, v. 11, p. 2150, 2020.

MULDER, I. E. et al. Environmentally-acquired bacteria influence microbial diversity and natural innate immune responses at gut surfaces. **BMC Biol.**, v. 7, p. 79, 2009.

MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. Mechanisms of antibiotic resistance. **Microbiol. Spectr.**, n. 4, v. 2, 2016.

MURPHY, K.; TRAVERS, P.; WALPORT, M. *Imunobiologia de Janeway*. 7.ed. Porto Alegre: **ArtMed**, 2010.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. *Nutrient requirements of swine*. 11. ed. Washington, D. C.:**National Academy**, p.400, 2012.

NÉVOA, M.L. et al. Desempenho e características bioquímicas de leitões submetidos a dietas com aditivos probióticos, prebióticos, simbióticos e antibióticos. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.65, n.2, p.447-454, 2013.

NG, W.K.; KOH, C.B. The utilization and mode of action of organic acids in the feeds of cultured aquatic animals. **Rev. Aquac.**, v. 9, p. 342–368, 2017.

NIEWOLD, T.A. The nonantibiotic anti-inflammatory effect of antimicrobial growth promoters, the real mode of action? A hypothesis. **Poult. Sci.**, n. 86, p. 605–609, 2007.

NORRIS, V; MOLINA, F.; GEWIRTZ, A. T. Hypothesis: bacteria control host appetites. **J. Bacteriol**, n. 195, p. 411-416, 2013.

ODLE, J. New insights into the utilization of medium-chain triglycerides by the neonate: Observations from a piglet model. **J. Nutr.**, v. 127, p. 1061–1067, 1997.

OMONIJO, F. A. et al. Essential oils as alternatives to antibiotics in swine production. **Animal Nutrition**, v. 4, n. 2, p. 126–136, 2018.

O'NEILL, J. AMR review paper-tackling a crisis for the health and wealth of nations. **Rev. Antimicrob.**, 2014.

OTAKA, M.; ODASHIMA, M.; WATANABE, S. Role of heat shock proteins (molecular chaperones) in intestinal mucosal protection. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 348, n. 1, p. 1–5, 15 set. 2006.

PERALES, V. Efeito da Temperatura Ambiental, do Nível Energético da Dieta e do Peso à Desmama no Desempenho e Metabolismo de Leitões Recém-Desmamados. Salão de Iniciação Científica (19. : 2007 : Porto Alegre). **Livro de resumos**, Porto Alegre, UFRGS, 2007.

PERDOMO, C.C.; KOZEN, E.A.; SOBESTIANSKY, J. et al. Considerações sobre edificações para suínos. In: CURSO DE ATUALIZAÇÃO SOBRE A PRODUÇÃO DE SUÍNOS, 4., Concórdia, 1985. Anais..., **Concórdia: EMBRAPA – CNPSA**, 1985.

PLUSKE, J. R. et al. Maintenance of villus height and crypt depth, and enhancement of disaccharide digestion and monosaccharide absorption, in piglets fed on cows' whole milk after weaning. **Br J Nutr**, v. 76, p. 409–422, 1996.

PLUSKE, J. R.; TURPIN, D. L.; KIM, J. C. Gastrointestinal tract (gut) health in the young pig. **Animal Nutrition**, p. 187-196, 2018.

REZENDE, L. **Avaliação de estratégias nutricionais na fase de creche, com foco no uso de promotores de crescimento e na complexidade das dietas..** 63 p. (Dissertação de mestrado em Ciência Animal). Escola de Veterinária – UFMG, 2019.

RODRIGUEZ-MOZAZ, S. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river. **Water Res.**, v. 69, p. 234-242, 2015.

RONQUILLO, M. G.; HERNANDEZ, J. C. A. Antibiotic and synthetic growth promoters in animal diets: review of impact analytical methods. **Food Control**, n.72, p. 255-267, 2017.

ROSTAGNO, H. S.; PUPA, J. M. R. Fisiologia da digestão e alimentação de leitões. **Nutritime Revista Eletrônica**, n. 15, p. 5, 2018.

SAKOMURA, N.; ROSTAGNO, H. Métodos de Pesquisa em Nutrição de Monogástricos.

Jaboticabal : Funep, p. 283, 2007.

SANCHES, A. L. et al. Utilização de probiótico, prebiótico e simbiótico em rações de leitões ao desmame. **Ciência e Agrotecnologia**, n. 30, v. 4, p. 774- 777, 2006.

SARTOR, R. B. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. **Gastroenterology**, n. 126, p. 1620-1633, 2004.

SBARDELLA, M. **β -ácidos do lúpulo (*Humulus lupulus*) como melhorador de desempenho de leitões em fase de creche**. 2014. 104 f. Tese (Doutorado em 108 Ciências) – Escola Superior de Agricultura —Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2014.

SCHLESINGER, M. Heat shock proteins. **J Biol Chem**, v. 265, n. 21, p. 12111–12114, 1990.

SCHOKKER, D. et al. Early-life environmental variation affects intestinal microbiota and immune development in new-born piglets. **PLoS One**, v.9, 2014.

SEKYERE, O. J. Antibiotic Types and Handling Practices in Disease Management among Pig Farms in Ashanti Region, Ghana. **J Vet Med.**, v. 11, 2014.

SHEN, Y. B. et al. Effects of yeast culture supplementation on growth performance, intestinal health, and immune response of nursery pigs. **J. Anim. Sci.**, v. 87, n. 8, p. 2614–2624, 2009.

SHEU, C.W.; FREESE, E. Lipopolysaccharide layer protection of gram-negative bacteria against inhibition by long-chain fatty acids. **J. Bacteriol.**, v. 115, p. 869–875, 1973.

SILVA, C. A. Aditivos Promotores de Crescimento e Repartidores de Nutrientes na Nutrição de Suínos. Produção de Suínos: Teoria e Prática. **ABCS**, Brasília-DF, 2014.

SILVA, C.P.; OTERO, M.; ESTEVES, V. Processes for the elimination of estrogenic steroid hormones from water: a review. **Environ. Pollut.**, n. 165, p. 38–58, 2012.

SILVA, D. J., QUEIROZ, A. C. **Análise de Alimentos. Métodos químicos e biológicos**. 3ª edição. editora UFV. 235p. 2009.

SILVA, F. B. Microbiological quality of seasoned chicken cuts using *Escherichia coli* and

Salmonella spp. as quality indicators. **Research, Society and Development**, n. 9, v. 11, 2020.

SINGH, R. et al. Antibiotic resistance in major rivers in the world: a systematic review on occurrence, emergence, and management strategies. **J. Clean. Prod.**, v. 234, p. 1484–1505, 2019.

SOBESTIANSKY, J. ; BARCELLOS, D. Doenças dos Suínos. Goiânia, **Cânone Editorial**, p. 683-717, 2007.

SONG W, GUO M. Residual veterinary pharmaceuticals in animal manures and their environmental behaviors in soils. In: He, Z, Zhang, H, editors. **Applied Manure and Nutrient Chemistry for Sustainable Agriculture and Environment**, London: Springer. p. 23–52, 2014.

SUIRYANRAYNA, M.V.; RAMANA, J.V. A review of the effects of dietary organic acids fed to swine. **J. Anim. Sci. Biotechnol.**, v. 6, p. 45–56, 2015.

THACKER, P. A. Alternatives to antibiotics as growth promoters for use in swine production: a review. **Journal of animal science and biotechnology**, v. 4, n. 1, p. 35, 2013.

TIZARD, I.R. *Imunologia Veterinária*. 9.ed. São Paulo: **Elsevier**, 2014.

TIZARD, I.R. *Imunologia Veterinária: Uma Introdução*. 8. ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2008.

TUCCI, F. M. et al. Agentes tróficos na dieta de leitões desmamados sobre a atividade das enzimas digestivas eo desempenho. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 48, p. 289–298, 2011.

TURNBAUGH, P. J. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. **Nature**, v. 457, p. 480-484, 2009.

TURNBAUGH, P. J. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**, v. 444, p. 1027-1031, 2006.

UMAR, S. Intestinal Stem Cells. **Digestive Diseases**, v. 12, n. 3–4, p. 340–348, 2010.

UPADRASTA, A. et al. The effect of dietary supplementation with spent cider yeast on the swine distal gut microbiome. **PLoS One**, v. 8, n. 75714, 2013.

VALENZUELA-GRIJALVA, N. V. et al. Dietary inclusion effects of phytochemicals as growth promoters in animal production. **Journal of animal science and technology**, v. 59, n. 1, p. 8, 2017.

VAN DAM, H. Organic acids and their salts. **Feed Mix**, v. 14, p. 28–31, 2006

VAN LUNEN, T. A. Growth performance of pigs fed diets with and without tylosin phosphate supplementation and reared in a biosecure all-in all-out housing system. **Can. Vet. J.**, n. 44, p. 571-576, 2003.

WISEK, W. J. The mode of growth promotion by antibiotics. **J Anim Sci**, n. 46, p. 1447–1469, 1978.

VOLMAN, J.J.; RAMAKERS, J.D.; PLAT, J. Dietary modulation of immune function by β glucans. **Physiology & Behaviour**, v.94, p.276-284, 2008.

WANG, J. et al. Developmental changes in intercellular junctions and Kv channels in the intestine of piglets during the suckling and post-weaning periods. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 7, n. 1, p. 1–10, 2016.

WANG, L. et al. Rapid Communication: The relationship of enterocyte proliferation with intestinal morphology and nutrient digestibility in weaning piglets. **Journal of Animal Science**, v. 97, n. 1, p. 353–358, jan. 2019.

WANG, S. et al. Combined supplementation of *Lactobacillus fermentum* and *Pediococcus acidilactici* promoted growth performance, alleviated inflammation, and modulated intestinal microbiota in weaned pigs. **BMC Vet Res**, v. 15, p. 239, 2019.

WEST, J.W. Physiological effects of heat stress on production and reproduction. In: TRISTATE DAIRY NUTRITION CONFERENCE, 2002, Fort Wayne. Proceedings... **Fort Wayne: Eastridge, M.D.**, p.1-9, 2002.

WU, G. Intestinal mucosal amino acid catabolism. **The Journal of Nutrition**, v. 128, p. 1249–1252, 1998.

WU, G. et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. **Amino Acids**, v.37, p. 153–168, 2009.

WU, G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. **Amino Acids**, v. 37, p. 1–17, 2009.

XI, C. et al. Prevalence of antibiotic resistance in drinking water treatment and distribution systems. **Appl. Environ. Microbiol**, v. 75, n. 17, p. 5714-5718, 2009.

YU, J. et al. Effect of heat stress on the porcine small intestine: a morphological and gene expression study. *Comparative biochemistry and physiology. Part A*, **Molecular & integrative physiology**, v. 156, n. 1, p. 119–28, maio 2010.

ZENTEK, J. et al. Nutritional and physiological role of medium-chain triglycerides and medium-chain fatty acids in piglets. **Anim. Health Res. Rev.**, v. 12, p. 83–93, 2011.

ZHANG, Y. et al. Antibacterial activity and mechanism of cinnamon essential oil against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. **Food Control**, 2016.