



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ARTHUR DE SOUSA MASSEI

**DESEMPENHO ZOOTÉCNICO E CARACTERÍSTICAS DE
CARÇA DE SUÍNOS NAS FASES DE CRESCIMENTO E
TERMINAÇÃO SUPLEMENTADOS COM ALCALOIDES
ISOQUINOLÍNICOS E ÓLEOS ESSENCIAIS**

Londrina
2021

ARTHUR DE SOUSA MASSEI

**DESEMPENHO ZOOTÉCNICO E CARACTERÍSTICAS DE
CARÇA DE SUÍNOS NAS FASES DE CRESCIMENTO E
TERMINAÇÃO SUPLEMENTADOS COM ALCALOIDES
ISOQUINOLÍNICOS E ÓLEOS ESSENCIAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Caio Abércio da Silva

Londrina
2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

- M415 Massei, Arthur de Sousa.
Desempenho zootécnico e características de carcaça de suínos nas fases de crescimento e terminação suplementados com alcaloides isoquinolínicos e óleos essenciais / Arthur de Sousa Massei. - Londrina, 2021.
63 f.
- Orientador: Caio Abércio da Silva.
Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, 2021.
Inclui bibliografia.
1. APC - Tese. 2. Extratos vegetais - Tese. 3. Fitogênicos - Tese. 4. Sanguinarina - Tese. I. Silva, Caio Abércio da. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. III. Título.

CDU 636

ARTHUR DE SOUSA MASSEI

**DESEMPENHO ZOOTÉCNICO E CARACTERÍSTICAS DE
CARÇA DE SUÍNOS NAS FASES DE CRESCIMENTO E
TERMINAÇÃO SUPLEMENTADOS COM ALCALOIDES
ISOQUINOLÍNICOS E ÓLEOS ESSENCIAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Caio Abércio da Silva
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Ana Maria Bridi
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. José Maurício Gonçalves dos Santos
Universidade Cesumar - Unicesumar - Maringá

Londrina, 13 de maio de 2021.

Dedico este trabalho à Deus, aos meus pais, meu irmão e minha namorada por sempre estarem ao meu lado, me apoiando em todos os momentos e me ajudando a superar todos os desafios.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por estar sempre guiando meu caminho na trajetória da vida e me abençoando em todos os obstáculos que surgem no caminho.

Quero agradecer, do fundo do meu coração, à minha Família, Márcia, Edson, Lucas e minha namorada Joyce, por estar sempre me apoiando em todas as situações e principalmente nos momentos mais difíceis.

Ao meu Orientador e grande amigo Prof. Caio Abércio da Silva, por estar sempre me orientando e passando seu conhecimento que será de extrema valia tanto para vida profissional quanto pessoal.

À Família Mazzarollo, Cláudia, Moacir, Nono e demais familiares, que tornaram este trabalho possível de ser realizado, me acolheram de uma forma inexplicável e me tornaram um membro da família. Sou eternamente grato.

À Vó Elena, Tia Inês e madrinha Angela por tornarem meu dia a dia melhor e, deste modo, conseguindo lidar com as tarefas diárias da melhor maneira possível.

A todos envolvidos direta e indiretamente com o trabalho, incluindo os membros da empresa Akei, Dr. Cleandro Pazzinato Dias e Dr. Marco Aurélio Callegari.

À empresa Phytobiotics por todo apoio para a realização do trabalho.

A Universidade Estadual de Londrina (UEL) por ter me proporcionado todas as oportunidades, me tornando um profissional melhor.

MASSEI, Arthur de Sousa. **Desempenho zootécnico e características de carcaça de suínos nas fases de crescimento e terminação suplementados com alcaloides isoquinolínicos e óleos essenciais**. 2021. 63 f. Dissertação (Mestrado em Ciência animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2021.

RESUMO

Os antibióticos foram amplamente utilizados por décadas na suinocultura como promotores de crescimento com o objetivo de melhorar os resultados zootécnicos e os ganhos financeiros. Porém, este uso indiscriminado ocasionou a seleção de bactérias resistentes, um dos grandes problemas de saúde pública da atualidade, e, conseqüentemente, gerou ações de restrições destas moléculas. Com a finalidade de reduzir o uso de antibióticos como promotores de crescimento surgiram os programas preventivos com antibióticos que utiliza choques/pulsos de antibióticos em nível preventivo em específicas faixas etárias que determinadas doenças têm grande probabilidade de ocorrer, a fim de prevenir a infecção antes que os sinais clínicos sejam observados. Contudo, este tipo de programa também pode contribuir para a promoção da seleção bacteriana. Este cenário motiva a busca de substâncias que mimetizem os efeitos dos antibióticos na dieta dos animais de produção, em destaque para substâncias naturais como os fitogênicos. Os grandes representantes desta classe são os óleos essenciais e os extratos vegetais os quais possuem diversas atividades farmacológicas que exercem efeitos diversos nos animais quando fornecidos em suas dietas. Os alcaloides isoquinolínicos, como a sanguinarina e a queleritrina, são encontrados no extrato da planta *Macleaya cordata* e apresentam efeitos semelhantes aos antibióticos quando fornecidos na dieta de suínos. Alguns trabalhos da literatura confirmam o uso dos alcaloides isoquinolínicos como promotores de crescimento, uma vez que, quando fornecido para leitões desmamados melhorou o ganho de peso, a conversão alimentar e o consumo médio diário de ração. Os melhores resultados zootécnicos devido ao uso dos alcaloides isoquinolínicos são decorrentes da melhora do estado imunológico, da capacidade antioxidante e da morfologia intestinal dos animais que culminam na melhoria da saúde e na modulação benéfica da microbiota intestinal. Neste contexto, objetivou-se com este trabalho avaliar, em condição comercial, o uso dos alcaloides isoquinolínicos e dos óleos essenciais sobre o desempenho zootécnico e a saúde de suínos em fase de crescimento e terminação, e seus efeitos nas características de carcaça. Foram utilizados 576 suínos da genética PIC, machos imunocastrados e fêmeas, com idade inicial aproximada de 70 dias e peso médio inicial de $28,429 \pm 2,302$. O desenho experimental foi em blocos casualizados em esquema fatorial 4×2 , com quatro programas preventivos e dois sexos (machos imunocastrados e fêmeas) e 6 repetições por tratamento, sendo a baía com 12 animais do mesmo sexo a unidade experimental. Os animais, blocados de acordo com o peso inicial, foram submetidos aos seguintes tratamentos: T1 – Controle Positivo (Programa comercial com choque de antibióticos em nível preventivo), T2 – Controle Negativo (Ausência de promotores de crescimento), T3 – Alcaloides isoquinolínicos (100g/ton), T4 – Alcaloides isoquinolínicos (90g/ton) + Óleo essencial, (1kg/ton). Para o consumo diário de ração, considerando todo o período experimental, os grupos controle positivo e alcaloides isoquinolínicos foram superiores ($P < 0,05$) que o grupo com a associação de ambos aditivos em 6,8% e 4,6%, respectivamente. Para o ganho de peso diário o controle

positivo foi 4% melhor ($P < 0,05$) que a associação, sendo que o controle negativo e os alcaloides isoquinolínicos não diferiram dos demais. O controle negativo apresentou a melhor conversão alimentar sendo 2% melhor que o controle positivo e os alcaloides isoquinolínicos, enquanto a associação não diferiu de todos os tratamentos. Não houve diferença estatística entre os tratamentos para os parâmetros de carcaça. O controle negativo apresentou a pior taxa de condenações totais de carcaça (7%) diferindo ($P < 0,05$) dos demais tratamentos (1, 2 e 3% para T1, T3 e T4, respectivamente), o que acarreta em prejuízos econômicos em nível de indústria. Neste contexto, conclui-se que os alcaloides isoquinolínicos são uma alternativa para rações livres de antibióticos para suínos em fase de crescimento e terminação, preservando os índices de desempenho, carcaça e minimizando as condenações sanitárias em nível de frigorífico.

Palavras-chave: APC, extratos vegetais, fitogênicos, sanguinarina.

MASSEI, Arthur de Sousa. **Zootechnical performance and carcass characteristics of pigs in the growing and finishing phases supplemented with isoquinolinic alkaloids and essential oils**. 2021. 63 p. Thesis (Master's degree in Animal Science) – State University of Londrina, Londrina, 2021.

ABSTRACT

Antibiotics have been widely used for decades in swine production as growth promoters with the aim of improving zootechnical results and financial gains. However, this indiscriminate use led to the selection of resistant bacteria, one of the great public health problems of our time, and, consequently, generated actions to restrict these molecules. In order to reduce the use of antibiotics as growth promoters, preventive programs with antibiotics emerged that use antibiotic shocks/pulses at a preventive level in specific age groups that certain diseases are very likely to occur, in order to prevent infection before the clinical signs are observed. However, this type of program can also contribute to the promotion of bacterial selection. This scenario motivates the search for substances that mimic the effects of antibiotics in the diet of farm animals, especially natural substances such as phytochemical substances. The great representatives of this class are essential oils and plant extracts which have several pharmacological activities that exert different effects on animals when supplied in their diets. Isoquinolinic alkaloids, such as sanguinarine and chelerythrine, are found in the extract of the plant *Macleaya cordata* and have antibiotic-like effects when supplied in the diet of pigs. Some works in the literature confirm the use of isoquinolinic alkaloids as growth promoters, since when fed to weaned piglets it improved weight gain, feed conversion and average daily feed intake. The best zootechnical results due to the use of isoquinolinic alkaloids result from the improvement of the immune status, antioxidant capacity and intestinal morphology of animals, which culminate in improved health and beneficial modulation of the intestinal microbiota. In this context, the objective of this work was to evaluate, under commercial conditions, the use of isoquinolinic alkaloids and essential oils on the performance and health of growing and finishing pigs, and their effects on carcass characteristics. Were used 576 pigs of PIC genetics, immunocastrated males and females, with initial age of approximately 70 days and average initial weight of 28.429 ± 2.302 . The experimental design was in randomized blocks in a 4 x 2 factorial scheme, with four preventive programs and two sexes (immunocastrated males and females) and 6 replicates per treatment, with a pen with 12 animals of the same sex as the experimental unit. The animals, blocked according to their initial weight, were subjected to the following treatments: T1 - Positive Control (Commercial program with antibiotic shock at a preventive level), T2 - Negative Control (Absence of growth promoters), T3 - Isoquinolinic alkaloids (100g/ton), T4 - Isoquinolinic alkaloids (90g/ton) + Essential oil (1kg/ton). For daily feed intake, considering the entire experimental period, the positive control and isoquinolinic alkaloids groups were higher ($P < 0.05$) than the group with the association of both additives by 6.8% and 4.6%, respectively. For daily weight gain, the positive control was 4% better ($P < 0.05$) than the association, and the negative control and isoquinolinic alkaloids did not differ from the others. The negative control showed the best feed conversion being 2% better than the positive control and the isoquinoline alkaloids, while the association did not differ between all treatments. There was no statistical difference between treatments for carcass parameters. The negative control had the

worst rate of total carcass condemnations (7%), differing ($P < 0.05$) from the other treatments (1, 2 and 3% for T1, T3 and T4, respectively), which results in economic losses at the industry level. In this context, it is concluded that isoquinolinic alkaloids are an alternative for antibiotic-free diets for pigs in the growing and finishing phase, preserving the performance and carcass indexes and minimizing sanitary condemnations at the slaughterhouse level.

Key words: AGP; phytochemicals; plant extracts; sanguinarine.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Médias do desempenho zootécnico nas fases experimentais e no período total de acordo com os tratamentos e o sexo (valores expressos em kg).....47
- Tabela 2** - Número de animais que morreram e que foram retirados do experimento por motivo de enfermidades e fraturas de acordo com os tratamentos.....48
- Tabela 3** - Percentual de animais positivos para IgG anti-Lawsonia, de acordo com as diferentes datas de avaliação 3^o, 48^o e 93^o dia do experimento.48
- Tabela 4** - Número (n) e percentual (%) de animais positivos para hiperplasia de criptas e abcesso de criptas à análise histopatológica.49
- Tabela 5** - Espessura de toucinho (ET), profundidade do lombo (PL) e porcentagem de carne magra na carcaça (PCM) obtidas no frigorífico de acordo com os tratamentos e o sexo.....50
- Tabela 6** - Número de carcaças condenadas e respectiva porcentagem de condenações ao abate de acordo com os tratamentos.....50

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1	RETIRADA DOS ANTIBIÓTICOS.....	14
2.1.1	Programas Preventivos com Antibióticos	15
2.2	FITOGÊNICOS.....	17
2.3	ÓLEOS ESSENCIAIS	19
2.4	EXTRATOS VEGETAIS	21
2.4.1	Alcalóides	21
2.4.2	Extrato da Planta <i>Macleaya cordata</i>	23
3	REFERÊNCIAS	28
4	HIPÓTESE	37
5	OBJETIVO	38
5.1	OBJETIVO GERAL.....	38
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
6	ARTIGO	39
6.1	INTRODUÇÃO	41
6.2	MATERIAL E MÉTODOS	42
6.3	RESULTADOS.....	46
6.4	DISCUSSÃO	51
6.5	CONCLUSÃO	56
6.6	REFERÊNCIAS.....	57
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	61

1 INTRODUÇÃO

A população mundial segue em crescimento, com perspectivas de chegar a 9,7 bilhões de pessoas em 2050, representando, em referência aos números de 2019, um aumento aproximado de 26% (ONU, 2019). Este quadro também se apresenta semelhante no Brasil, porém com uma razão menor, correspondendo a 12,8% da atual população (O GLOBO, 2015), que é de 211 milhões (BRASIL, 2020), ou seja, mais 27 milhões de pessoas.

Neste cenário, o consumo de alimentos deverá crescer, não obstante deva ser considerado que também o consumo por habitante segue aumentando, em especial pela valorização dos produtos proteicos de origem animal. Particular à carne suína, as expectativas brasileiras para o setor, considerando uma estabilidade no consumo por habitante/ano, referência de 15,3 kg, somente para o mercado interno, a produção anual, até 2050, deverá crescer em mais de 413 mil toneladas (EMBRAPA, 2020).

Relativo ao mercado externo, o Brasil atingiu em 2020 mais de um milhão de toneladas de carne suína exportada (ABPA, 2021), sendo mantida perspectivas de anos vindouros ainda melhores.

O país tem se consolidado como uma referência neste segmento, com uma base sólida formada por vários fatores que solidificam esta posição e qualidade (EMBRAPA, 2021). No entanto, vários desafios têm se apresentado, exigindo um esforço desta cadeia para atender as demandas dos consumidores modernos, que dentro ou fora do país, reclamam por produtos seguros, livres de resíduos químicos e com reconhecida qualidade sensorial.

Nesta linha, os esforços mundiais para o banimento/uso racional de antibióticos na produção animal, protagonizada inicialmente pela Comunidade Europeia (MARON; SMITH; NACHMAN, 2013), constituem uma bandeira na qual estamos também inseridos. No Brasil, o Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento tem dispensado muito energia neste tema, promovendo nos últimos anos uma progressiva e constante retirada de princípios ativos, especialmente na condição de promotores de crescimento, mas também na minimização e disciplina do uso como preventivos e terapêuticos.

No início da década de 1950 os antibióticos começaram a ser utilizados na produção animal e durante muitos anos foram utilizados largamente a fim de aumentar a eficiência zootécnica (GONZALES; CARVALHO; CAFÉ, 2012). Este uso indiscriminado determinou o surgimento da seleção bacteriana, um tema que assombra a todos, pois estes agentes, oriundos dos sistemas de criação de animais, podem atingir o homem, representando um importante problema de saúde pública (DEWULF, 2018).

As respostas à retirada dos antibióticos da produção animal envolvem o desencadeamento marcante pela busca por substâncias alternativas que mimetizassem seus efeitos no desempenho dos animais, mas que preservassem a segurança do consumidor em todos os aspectos. Neste sentido, classicamente os acidificantes (ácidos orgânicos) (DENCK; HILGEMBERG; LEHNEN, 2017), os nucleotídeos (JIAO; UPADHAYA; KIM, 2019), os probióticos (LIAO; NYACHOTI, 2017), os prebióticos (TRAN; EVERAERT; BINDELLE, 2018) e os fitogênicos (LI et al., 2020) representam bons exemplos de princípio que cumprem estas metas.

Destacando a classe dos fitogênicos (representados pelos óleos essenciais e pelos extratos vegetais) (WINDISCH et al., 2008), há uma grande variedade de substâncias ativas conhecidas que detêm diversas atividades farmacológicas, cumprindo funções antibacterianas e antioxidantes, promovendo a palatabilidade da dieta, modulando a microbiota e as funções intestinais, culminado com a melhora do desempenho zootécnico. Nesta classe, princípios ativos de vegetais como o cravo, o orégano (COSTA; TSE; MIYADA, 2007), o tomilho (PEDROSO et al., 2005), o alho (OLIVEIRA et al., 2015), o alecrim, a pimenta (BONA et al., 2012), entre outros, têm um amplo uso comercial na produção animal.

Com características mais específicas, a sanguinarina, um alcaloide bioativo da planta *Macleaya cordata* (CHEN et al., 2019; LI et al., 2020), um vegetal pertencente à família Papaveraceae, possui algumas atividades farmacológicas de interesse. A sanguinarina apresenta efeitos anti-inflamatórios, antifúngico, anestésicos locais, antibacteriano e atividades antivirais, agindo inclusive contra microrganismos reconhecidamente patogênicos, como *Escherichia* spp., *Aerobacter* spp., *Bacillus anthracis*, *Trichomonas vaginalis* e *Trypanosoma lewisii* (ROBERTS; WINK, 1998).

Estudos demonstram que o uso da sanguinarina como um aditivo para rações de suínos é totalmente seguro, conferindo bons resultados na saúde e na *performance* dos animais (KOSINA et al., 2004; LI et al., 2020). Quando utilizada em leitões desmamados resultou na melhora do desempenho, com benefícios no sistema imune e na qualidade intestinal (CHEN et al., 2019).

Apoiados nas tendências de substituição dos antibióticos na produção animal, em atendimento às demandas legais e das demandas dos consumidores, objetivou-se com este trabalho avaliar, em condição comercial, o uso do extrato da *Macleaya cordata* (Alcaloides isoquinolínicos) sobre o desempenho zootécnico e a saúde de suínos nas fases de crescimento e terminação, e seus efeitos nas características de carcaça e na saúde intestinal.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 RETIRADA DOS ANTIBIÓTICOS

Antibióticos, por definição, são substâncias produzidas por microrganismos ou em laboratório, a partir de um princípio ativo sintetizado por fungos ou bactérias e que possui ação antimicrobiana. A partir do isolamento destas substâncias na década de 40, começaram a estudar seu efeito na alimentação animal e já em 1946 foi observado que a estreptomicina melhorava o crescimento de frangos (MOORE et al., 1946). Baseado neste resultado e de estudos subsequentes, em 1951 o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de antibióticos na alimentação animal sem prescrição veterinária (GONZALES; CARVALHO; CAFÉ, 2012).

Portanto, após a década de 50, os antibióticos começaram a ser usados indiscriminadamente com objetivos de melhorar o desempenho, a imunidade e diminuir a mortalidade dos animais, visando, principalmente, resultados zootécnicos e ganhos financeiros. Os antibióticos, que atuam como promotores de crescimento, agem sobre a microbiota intestinal, diminuindo a competição por nutrientes e reduzindo a síntese de metabólitos que deprimem o crescimento, e conseqüentemente, melhoram a digestibilidade dos alimentos. As características marcantes dos antibióticos promotores de crescimento são o amplo espectro de ação contra bactérias Gram positivas e a baixa absorção intestinal, evitando, em tese, significativa presença de resíduos na carne (GONZALES; CARVALHO; CAFÉ, 2012).

Nesta condição de uso, a adoção irrestrita dos antibióticos foi responsável pela seleção de bactérias resistentes (GONZALES; CARVALHO; CAFÉ, 2012), um processo causado tanto pela mutação do material genético, como pela aquisição de um material genético contendo genes de resistência (DEWULF, 2018). Este fenômeno ocasionou grandes discussões em um primeiro momento na União Europeia, que em 1986 conduziu a Suécia a banir o uso de promotores de crescimento na alimentação animal. Posteriormente, em 2006, a Comunidade afastou esta condição de uso do continente, desencadeando ações de restrições e semi-restrições em todo o mundo (MARON; SMITH; NACHMAN, 2013).

Diante deste cenário de restrições e banimento do uso de antibióticos na alimentação animal, conseqüentemente, surgiram barreiras no mercado internacional

que impuseram regras nas quais os países exportadores de carne passaram a seguir (MARON; SMITH; NACHMAN, 2013). Nesta linha, por meio do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), o Brasil vem estabelecendo normativas que proíbem o uso de alguns antibióticos como promotores de crescimento na alimentação de animais de produção (BRASIL, 2018).

Embora a direção para a retirada dos antibióticos como aditivos na produção animal pareça não ter volta, o tema seleção bacteriana aos antibióticos primariamente gerou muitas polêmicas. No entanto, foi identificada que a seleção das bactérias presentes nos animais pode ser transferida para bactérias humanas, e vice-versa, por três principais vias: contato direto, transmissão alimentar (consumo de alimentos de origem animal) e através do ambiente. Portanto, este problema não passa a ser apenas da produção animal, mas também uma questão de saúde pública (DEWULF, 2018).

2.1.1 Programas Preventivos com Antibióticos

No contexto de redução do uso de antibiótico como promotores de crescimento, os antibióticos também participam da produção animal nas condições dos chamados choques/pulsos preventivos a fim de melhorar o desempenho e o *status* sanitário dos animais (SILVA; HOSHI; SARUBBI, 2003). Esta conduta, que também podem convergir para a promoção da seleção bacteriana, motiva mais e mais estudos para o uso lógico e consciente dos antibióticos.

Os choques/pulsos de antibióticos em nível preventivo são realizados em específicas faixas etárias que determinadas doenças têm grande probabilidade de ocorrer, a fim de prevenir a infecção antes que os sinais clínicos sejam observados. Um exemplo deste tipo de conduta é a medicação preventiva com antibióticos de leitões com 5 a 20 dias pós desmame com o objetivo de prevenir infecções causadas pela bactéria *E. coli*. Neste processo a doença que permeia o rebanho deve ser eficientemente identificada e assim o antibiótico mais apropriado deverá ser usado, respeitando a posologia e duração do procedimento (BARCELLOS et al., 2009).

Silva, Hoshi e Sarubbi (2003) avaliaram programas preventivos com antibióticos para suínos nas fases de crescimento e terminação em duas granjas

distintas no controle de doenças respiratórias, onde compararam um grupo controle com os seguintes programas experimentais: T1- Ração com 100 ppm de Tilmicosina; T2 - Ração com 200 ppm de Tilmicosina; e T3 – Ração com 50 ppm de Tiamulina mais 150 ppm de Cloridrato de Oxitetraciclina. Os autores observaram melhora no quadro de lesões pneumônicas apenas na granja cujo desafio sanitário era grande, portanto estes resultados indicam que esta conduta preventiva é mais eficiente quando os animais estão sob grande desafio sanitário (ZOTTI; SILVA; BRIDI, 2009).

Estes procedimentos, na suinocultura, estão particularmente mais presentes nas fases de creche, crescimento e terminação devido ao estresse que estas fases impõem sobre os animais, decorrente do transporte, mistura de animais e novo ambiente. Este estresse pode levar a uma queda do sistema imunológico dos animais ficando mais susceptíveis a doenças e podendo determinar a necessidade de programas preventivos (BARCELLOS et al., 2009).

Nas duas últimas etapas da engorda, os choques preventivos mostram-se ainda mais comuns, assim como o uso de antibióticos na condição de promotores de crescimento. Os animais nestas fases apresentam um alto consumo de ração, porém uma pior eficiência alimentar, fato que faz com que os antibióticos tenham peso, otimizando a transformação do alimento em carne, através dos mecanismos já citados anteriormente (ABCS, 2014). Paralelamente, os desafios sanitários são também recorrentes, o que faz dos programas preventivos com pulsos ou choques com antibióticos representem uma ferramenta bastante presente (MORÉS et al., 2015).

Os programas preventivos com antibióticos são usados para controlar, principalmente, as chamadas “infecções de rebanho”, causadas pelos agentes *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Isospora suis*, *Brachyspira* spp., *Escherichia coli* e *Lawsonia intracellularis* (BARCELLOS; BOROWSKI; ALMEIDA, 2007). A *Lawsonia intracellularis*, patógeno responsável pela enteropatia proliferativa suína (EPS), está presente nos rebanhos de diversos países, estima-se que 60% a 90% dos animais são soropositivos, causando, principalmente, a redução de desempenho dos animais, mesmo que estes não apresentem sinais clínicos (MORÉS; ZANELLA, 2005). Neste contexto, o controle desta enteropatia torna-se de extrema importância e o uso de pulsos de antibióticos mostram-se como uma ferramenta eficaz, utilizados por uma ou duas semanas, com intervalo de três semanas entre eles,

sendo o fármaco florfenicol um dos mais utilizados no Brasil (FRANÇA; GUEDES, 2008).

Diante deste cenário, os aditivos alternativos aos antibióticos ganharam força. Em tese, suas ações devem mimetizar os efeitos dos antibióticos, melhorando tanto os índices zootécnicos quanto as características de carcaça e de qualidade de carne. Reconhecida que as fases de crescimento e terminação representam, conjuntamente, cerca de 75 a 80% dos custos com ração em uma granja e entre 50 a 60% do custo total de produção (ABCS, 2014), há um apelo muito grande para que estes aditivos efetivamente atendam estas premissas.

2.2 FITOGÊNICOS

O uso das plantas medicinais no tratamento de enfermidades acompanha a história. O interesse em produzir medicamentos a partir destes produtos sempre esteve presente, contudo, a plenitude deste processo envolve informações multidisciplinares (MACIEL et al., 2002).

Segundo o RDC N° 26, publicado em 13 de maio de 2014, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2014), planta medicinal é uma “espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos”; e fitoterápico é o “produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal”.

Os fitoterápicos ou também chamados de fitogênicos são adicionados na dieta dos animais de produção com o objetivo de mimetizar os efeitos dos antibióticos promotores de crescimento, ou seja, melhorar o desempenho dos animais. Devido à grande variedade de fitogênicos, podemos classificá-los a partir da origem e do processamento. Como exemplos temos os extratos de plantas, os óleos essenciais e as oleoresinas. Todavia, a concentração de substâncias ativas nestes produtos depende da parte da planta que foi utilizada, da época de colheita e da posição geográfica onde foi praticado o cultivo (WINDISCH et al., 2008).

Devido à grande variedade de fitogênicos, a aplicação destes nas dietas de animais de produção tem demonstrado uma ampla gama de efeitos. Em geral, apresentam características antibacterianas e antioxidantes, que conseqüentemente influenciam no desempenho dos animais, modulam a palatabilidade da dieta e exercem efeitos nas funções intestinais (WINDISCH et al., 2008).

Entretanto, o uso destes aditivos na alimentação animal ainda é limitado, considerando a escassez de informação comparada com a elevada quantidade de substância ativas que estes produtos detêm. Por esta razão são considerados a alternativa mais promissora para substituir os antibióticos promotores de crescimento. Diante deste cenário, as pesquisas envolvendo os fitogênicos tornam-se indispensáveis para que possamos conhecê-los e melhor utilizá-los (YANG et al., 2015).

Estudos apontam o grande potencial dos fitogênicos como promotores de crescimento, promovendo a saúde e o desempenho dos animais. Estes efeitos já foram observados em algumas espécies, como: ovinos (COÊLHO et al., 2017), aves (KOIYAMA et al., 2014), bovinos (VALERO et al., 2014), peixes, caprinos (OLIVEIRA et al., 2015) e suínos (LI et al., 2020).

Costa, Tse e Miyada (2007) compararam uma dieta com antibióticos promotores de crescimento com outra suplementada com os extratos de cravo e de orégano para leitões na fase de creche e observaram desempenho semelhante entre os animais de ambas as dietas. Contudo, extrato vegetal a base de óleo essencial de cravo, tomilho e orégano é capaz de aumentar a digestibilidade aparente da matéria seca (OETTING et al., 2006). Em adição, óleos essenciais, como timol e cinamaldeído, melhoram o desempenho e diminuem a diarreia de leitões desmamados através da melhora do sistema imune, da saúde intestinal e da digestibilidade de nutrientes (LI et al., 2012).

Em suínos na fase de crescimento e terminação, extratos de frutas cítricas foram capazes de aumentar a retenção de energia e o aproveitamento da energia digestível (LANFERDINI et al., 2013). Extratos vegetais melhoram o padrão dos ácidos graxos, a estabilidade oxidativa e o odor e gosto da carne (HANCZAKOWSKA; ŚWIATKIEWICZ; GRELA, 2015). Adicionalmente, suínos suplementados com oleoresinas contendo carvacrol, cinamaldeído e pimentão apresentaram melhores

características físico-químicas do músculo, assim como nas propriedades da carne fresca e cozida (KOŁODZIEJ-SKALSKA et al., 2011).

2.3 ÓLEOS ESSENCIAIS

Óleos essenciais são líquidos oleosos aromáticos obtidos a partir de materiais vegetais (flores, sementes, folhas, galhos, cascas, frutas e raízes) (BURT, 2004). Para a extração deste produto, o método mais utilizado comercialmente é a destilação a vapor. Estima-se que são conhecidos ao redor de 3 mil tipos diferentes de óleos essenciais, porém apenas uma pequena parte é comercializada, sendo principalmente dirigida para o mercado de sabores e fragâncias (VAN DE BRAAK; LEIJTEN, 1999).

Os óleos essenciais podem ser encontrados em diferentes partes das plantas aromáticas, como nas flores das laranjeiras e do cravo, nas folhas do eucalipto e do hortelã, no rizoma do gengibre, nas sementes de coentro, nas frutas do anis e da erva-doce, etc. (DHIFI et al., 2016).

Os principais compostos ativos dos óleos essenciais são classificados em dois grupos químicos. Os terpenóides (limoneno, timol, carvacrol, linalol), que são derivados de um hidrocarboneto insaturado (isopreno), e os fenilpropanóides (cinamaldeído, eugenol, anetol) que são derivados principalmente da fenilalanina, correspondendo a compostos com uma cadeia de três carbonos ligada a um benzeno (SIMITZIS, 2017).

Os compostos fenólicos possuem maior atividade antimicrobiana, onde, devido a sua hidrofobicidade, atuam na permeabilidade da membrana, (VELDHUIZEN et al., 2006), atingindo principalmente mais as bactérias Gram-positivas que as Gram-negativas (BURT, 2004), sendo o carvacrol, o composto mais potente (DHIFI et al., 2016). O efeito antibacteriano do carvacrol é decorrente do efluxo de potássio e de hidrogênio no agente, o que leva ao comprometimento de processos essenciais, tanto quanto pela redução da síntese de adenosina trifosfato (ATP) devido a dissipação da força motriz do próton, levando, conseqüentemente, à morte celular (ULTEE; KETS; SMID, 1999).

Os óleos essenciais demonstram adicionalmente atividade antibacteriana contra os principais patógenos bacterianos respiratórios dos suínos, como

Streptococcus suis e *Actinobacillus pleuropneumoniae* (LEBEL et al., 2019), impactando diretamente na receita econômica da cadeia suinícola, uma vez que os problemas respiratórios são responsáveis por grandes prejuízos econômicos, principalmente em suínos em terminação (SOBESTIANSKY et al., 2001). Além disso, uma concentração sub-inibitória de carvacrol mostrou eficiência na redução da virulência da *Salmonella typhimurium*, diminuindo sua motilidade e sua capacidade de invasão das células epiteliais intestinais de suínos (INAMUCO et al., 2012).

A capacidade antioxidante dos óleos essenciais é atribuída principalmente aos compostos fenólicos, sendo que o timol e o carvacrol são os compostos mais ativos. Estes possuem propriedades redox e, portanto, desempenham um papel importante na neutralização dos radicais livres e na decomposição do peróxido, consequentemente, auxiliam na prevenção de doenças que são ocasionadas por danos celulares causados pelos radicais livres (DHIFI et al., 2016).

Também, o timol e o carvacrol auxiliam na proteção dos lipídeos dos alimentos contra danos oxidativos, substituindo parcialmente o acetato de α -tocoferil e outros compostos relacionados. Os óleos essenciais também podem afetar o metabolismo lipídico animal, apresentando efeito benéfico nas enzimas antioxidantes, superóxido dismutase e glutathione peroxidase, bem como na composição de ácidos graxos poli-insaturados em vários tecidos (FRANZ; BASER; WINDISCH, 2010).

Os óleos essenciais, tal como o extraído da planta *Melaleuca alternifolia*, também possuem atividade anti-inflamatória (CALDEFIE-CHÉZET et al., 2006), inibindo a liberação de histamina ou reduzindo a produção de mediadores da inflamação. Possuem efeito inibitório sobre a COX-2, deste modo, induzem um efeito inibitório na produção de prostaglandina. Portanto, não é apenas a atividade antioxidante que resulta em efeitos anti-inflamatórios, mas também às suas interações com cascatas de sinalização envolvendo citocinas e fatores de transcrição e na expressão de genes pró-inflamatórios (DHIFI et al., 2016).

Com este cenário, que reconhece que os óleos essenciais têm uma grande variedade de substâncias ativas com diversas propriedades farmacológicas, o interesse destes como aditivos para dietas de animais de produção é inquestionável. Várias pesquisas ratificam esta posição, mostrando que a utilização de óleos essenciais determinam efeitos similares aos obtidos com os antibióticos promotores

de crescimento, particularmente em frangos (TRAESEL et al., 2011) e suínos (LI et al., 2012)

Quando fornecido na dieta de leitões desmamados os óleos essenciais melhoraram o ganho de peso, a digestibilidade de nutrientes e o índice de diarreia (LI et al., 2012). Estes resultados estão associados à melhora que estes princípios promovem na morfologia e na microbiota intestinal, com repercussões positivas no estado imunológico, aferido através dos escores fecais, nos índices imunológicos e nas atividades antioxidantes (ZENG et al., 2015).

Efeitos semelhantes foram observados quando os óleos essenciais foram administrados para suínos em crescimento e terminação, com significativa melhora do desempenho, dos índices de digestibilidade e de carne magra na carcaça (CHENG et al., 2018). Os óleos essenciais, quando administrados por longo período podem aumentar o *status* antioxidante dos suínos na fase de crescimento e terminação, prevenindo e/ou retardando a oxidação lipídica, não alterando, contudo, outros parâmetros da qualidade da carne (CHENG et al., 2017). Além disso, reduzem os níveis de cortisol e norepinefrina séricos após o transporte dos animais até o frigorífico, indicando que exercem uma ação na minimização do estresse em resposta ao transporte, melhorando, conseqüentemente, o bem-estar animal (ZHANG et al., 2015).

Outra finalidade dos óleos essenciais dentro da cadeia suinícola é o tratamento dos dejetos. O carvacrol foi capaz de inibir a fermentação microbiana, reduzindo, conseqüentemente, a emissão de gases e odores dos resíduos, além de eliminar coliformes fecais patogênicos. Porém, são necessários mais estudos sobre este tema, para investigar se esta utilização é viável economicamente e se não há efeitos adversos (VAREL, 2002).

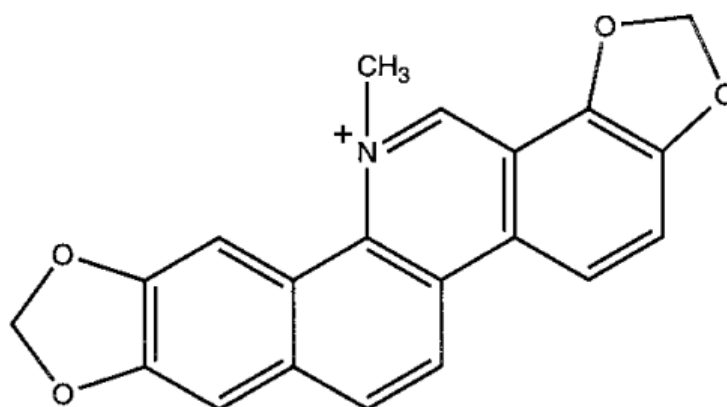
2.4 EXTRATOS VEGETAIS

2.4.1 Alcalóides

Segundo Pelletier (1983), “um alcalóide é um composto cíclico contendo nitrogênio em um estado de oxidação negativa, que é de distribuição limitada em organismos vivos”. Os alcalóides (Figura 1) são um dos grupos de metabólitos

secundários mais diversos com diferentes estruturas, vias biossintéticas e atividades farmacológicas, podendo ser encontrados em plantas, animais, insetos, organismos marinhos e microorganismos, sendo que o alcalóide é geneticamente definido para cada espécie (ROBERTS; WINK, 1998).

Figura 1: Estrutura molecular do alcaloide sanguinarina



Sanguinarine

Fonte: Modificado de Chaturvedi *et al.* (1997, p.2).

Este grupo de metabólitos é reconhecido desde as antigas civilizações, cerca de 4.000 anos atrás, sendo utilizados em poções, remédios, drogas e venenos. Todavia, seu uso terapêutico mostra-se recente, dando-se no início do século 19 quando foi registrada a primeira substância terapêuticamente ativa isolada. Trata-se de um princípio extraído do ópio que detinha propriedades analgésicas e narcóticas. Vários destes compostos tiveram destaque em diversos campos da ciência, como a sanguinarina, um alcalóide da planta *Macleya cordata*, utilizada em pastas de dente (ROBERTS; WINK, 1998).

Na natureza os alcalóides desempenham diferentes funções na sobrevivência dos organismos. Nas plantas podem ser um atrativo para a polinização, desempenhando um papel importante na interação da planta com o animal, como também uma defesa química contra predadores, sendo esta função não somente observada em plantas, mas também em vertebrados, invertebrados e

microorganismos (ROBERTS; WINK, 1998). Apesar desta função aparentemente sugerir algo que guarda certa toxicidade, seu uso têm se mostrado seguro na produção animal, melhorando o desempenho zootécnico e a saúde como um todo (CHEN et al., 2019; VIEIRA et al., 2008).

Estes compostos podem ser encontrados em várias partes das plantas, porém a concentração é maior nas partes que a planta quer proteger, ou seja, a planta usa o alcalóide como uma defesa. Na *Macleaya cordata* as concentrações de alcalóides são maiores nas flores, seguida das frutas, folhas, raízes e caule (CHEN et al., 2009).

Os alcalóides estão presentes em muitos medicamentos atualmente, pois apresentam atividade farmacológica nos animais, sendo também usados como modelo para a produção de análogos químicos, que, por vezes, podem apresentar melhores propriedades. Dentre as atividades farmacológicas destes, podem ser citados os efeitos anti-hipertensivos, antiarrítmicos, atividades antimaláricas, ações anticâncer e atividades antimicrobianas (ROBERTS; WINK, 1998).

2.4.2 EXTRATO DA PLANTA *MACLEAYA CORDATA*

O extrato da *Macleaya cordata* (Figura 2) possui substâncias ativas denominadas alcaloides isoquinolínicos (CROAKER et al., 2016), dentre eles, os que são encontrados em maior quantidade são: sanguinarina (SG), queleritrina (CHE), dihidrosanguinarina (DHSG), dihidroqueleritrina (DHCHE), protopina (PR) e alocriptopina (AL). Outros estão menos presentes, destacando a criptopina e a berberina, porém os mais importantes são os alcalóides quaternários de benzo(c)fenantridina, sanguinarina e queleritrina (KOSINA et al., 2010).

Figura 2: Imagem da planta *Macleaya cordata*.



Fonte: (WOLTERS, 2018.)

Os alcaloides da *M. cordata* têm participado como aditivos em várias espécies de animais de produção, demonstrando segurança e resultados positivos (KOSINA et al., 2004; PSOTOVA et al., 2006; LI et al., 2020), com destaque também por estar alinhado com as demandas atuais dos consumidores, que defendem produtos origem animal livres de uso de antibióticos (KANTAS et al., 2015).

Neste sentido, há várias avaliações do uso da sanguinarina como aditivos para animais produção e também de companhia. Administrado para tilápias, foi verificado um efeito positivo sobre o desempenho e o consumo de ração (RAWLING; MERRIFIELD; DAVIES, 2009). Em frangos, promoveu a melhora da conversão alimentar (VIEIRA et al., 2008). Em cães da raça Beagle, efeitos na atividade microbiana e na modulação da microbiota intestinal (FAEHNRIK et al., 2019) e em leitões desmamados, melhora do desempenho, da digestibilidade e da morfologia intestinal (BOROOJENI; MÄNNER; ZENTEK, 2018; CHEN et al., 2018, 2019).

Nos suínos, alguns trabalhos confirmaram o uso do extrato da *M. cordata* como um promotor de crescimento. Em leitões desmamados o alcaloide melhorou o ganho de peso, a conversão alimentar e o consumo médio diário de ração

(BOROOJENI; MÄNNER; ZENTEK, 2018; CHEN et al., 2018). Além disso, diminuiu o índice de diarreia (CHEN et al., 2019), um dos maiores problemas presentes nesta fase. Neste particular, estes os resultados sobre o controle da diarreia também foram observados em suínos em fase crescimento (LIU et al., 2016). Isto foi explicado pelo fato de que a suplementação com o extrato da *M. cordata* aumenta as proteínas da junção celular, ZO-1 e de claudina-1, melhorando a função da barreira intestinal (LIU et al., 2016).

Os melhores resultados zootécnicos decorrentes do uso do extrato da *M. cordata* são decorrentes da melhora do estado imunológico, da capacidade antioxidante e da morfologia intestinal, culminando em melhor saúde e modulação da microbiota benéfica do intestino (CHEN et al., 2018, 2019). Estas observações foram várias vezes ratificadas, com a demonstração efetiva da melhora da digestibilidade e do aumento das concentrações dos ácido acético, propiônico e butírico no íleo e no ceco de leitões desmamados, comparados com um grupo controle (BOROOJENI; MÄNNER; ZENTEK, 2018; CHEN et al., 2018).

Quando fornecido para leitões desmamados, na dose de 50 mg/kg, o extrato de *M. cordata* melhorou a altura das vilosidades e a relação altura das vilosidades e profundidade das criptas no duodeno, jejuno e íleo (CHEN et al., 2019). Além disso, promoveu efeitos benéficos na microbiota intestinal, aumentando a quantidade de *Lactobacillus spp.* e diminuindo as quantidades de *Escherichia coli.* no íleo, além de reduzir a contagem de *Salmonella spp.* no íleo e no ceco (CHEN et al., 2018).

Artuso-Ponte et al. (2015) e Chen et al. (2018) observaram que o extrato da *M. cordata*, fornecido para suínos em terminação, na dose de 150g/ton ração, e sob a dose de 100g/1000L na água, resultou na redução da proporção de suínos positivos para *Salmonella*, assim como na quantidade de *Salmonella* eliminada após o transporte para o frigorífico. Conseqüentemente, estes resultados contribuiriam para a diminuição da contaminação da carcaça pelo agente (ARTUSO-PONTE et al., 2015).

A melhora do sistema imune dos animais que recebem o extrato da *M. cordata* não se resume ao fato citado anteriormente, em que há uma alteração benéfica na microbiota e na saúde intestinal, mas também por promover um aumento dos níveis de IgG, da capacidade antioxidante total, da atividade da glutathione peroxidase e da superóxido dismutase (CHEN et al., 2019).

Adicionalmente, relativo a questões de bem-estar animal, Artuso-ponte *et al.* (2015) também observaram que o nível de cortisol salivar após o transporte para o frigorífico dos animais que receberam o extrato de *M. cordata* foi inferior quando comparado com o grupo controle, concluindo que a suplementação reduziu o estresse do transporte.

Gudev *et al.* (2004) observaram que a suplementação com o extrato da *M. cordata* diminui o colesterol plasmáticos dos suínos. Isto é explicado pelo trabalho de De Rodas *et al.* (1996), que encontraram que o *Lactobacillus acidophilus* diminuía o colesterol sérico total, pois o agente causa um aumento na desconjugação dos ácidos biliares, aumentando a excreção destes no trato intestinal, levando, conseqüentemente, ao estímulo da síntese de ácidos biliares de reposição a partir do colesterol. Portanto, o extrato da *M. cordata* altera a microbiota intestinal, aumentando a quantidade de *Lactobacillus spp* (CHEN *et al.*, 2018), que ocasiona uma diminuição no colesterol plasmático.

O aumento do consumo de ração, que foi observado em alguns trabalhos pelos animais que foram suplementados com o extrato da *M. cordata* (CHEN *et al.*, 2018; KANTAS *et al.*, 2015), é atribuído à modulação da via triptofano-serotonina. A sanguinarina se liga a alguns neuroreceptores, incluindo os de serotonina (5-HT₂) (SCHMELLER; LATZ-BRÜNING; WINK, 1997), e, também, inibe a ação da enzima aminoácido aromático descarboxilase (DRŠATA; ULRICHOVÁ; WALTEROVÁ, 1996), aumentando, para os suínos, a disponibilidade dos aminoácidos aromáticos, como o triptofano. Esta inibição promove um melhor balanço proteico e, conseqüentemente, um maior percentual de carne magra na carcaça (CHEN *et al.*, 2018).

A queleritrina, um dos alcalóides quaternários de benzo(c)fenantridina presentes no extrato da *M. cordata* é também um potente inibidor da proteína quinase C. Diante disso, foi observado um efeito citotóxico contra células tumorais, demonstrando um potencial efeito antitumoral (HERBERT *et al.*, 1990).

Somadas às reconhecidas virtudes demonstradas, a atividade antimicrobiana do extrato da *M. cordata* vem sendo estudada a fim de elucidar seu potencial contra diversos tipos de bactérias, como *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*. Sabe-se que dentre os componentes do extrato os que apresentam maior atividade antimicrobiana são a sanguinarina e

queleritrina (KOSINA et al., 2010). Li e Yu (2015) concluíram que o mecanismo de ação da atividade antimicrobiana deste extrato envolve a integridade da membrana, aumentando sua permeabilidade.

É reconhecido que os antibióticos são capazes de alterar a microbiota intestinal e, conseqüentemente, modular os microrganismos presentes nas fezes dos animais. Contudo, esta alteração causa uma diminuição na diversidade destes microrganismos (LI et al., 2017) , todavia, foi constatado que a combinação do extrato da *M. cordata* com antibióticos diminui este efeito, devido a supressão de parte dos genes de seleções antibióticas ocasionadas pelo extrato.

Finalmente, o extrato da *M. cordata*, também possui reconhecidas atividades anti-inflamatórias, sendo estas apresentadas com maior intensidade pela ação da sanguinarina (LENFELD et al., 1981). O mecanismo de ação da atividade anti-inflamatória da sanguinária resulta em inibir a via de ativação do fator nuclear Kappa B (NF- κ B), que é um fator de transcrição envolvido no controle da expressão de diversos genes ligados à resposta inflamatória (CHATURVEDI et al., 1997).

3 REFERÊNCIAS

ABCS. **Produção de Suínos: teoria e prática**. Brasília: ABCS, 2014.

ARTUSO-PONTE, V. et al. Supplementation with Quaternary Benzo(c)phenanthridine Alkaloids Decreased Salivary Cortisol and *Salmonella* Shedding in Pigs After Transportation to the Slaughterhouse. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 12, n. 11, p. 891–897, 2015.

BARCELLOS, D.E.S.N.; BOROWSKI, S.M.; ALMEIDA, M.N. Programas de vacinação para diferentes sistemas de produção. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE VETERINÁRIOS ESPECIALISTAS EM SUÍNOS, 12., 2007, Florianópolis. **Anais...** Florianópolis, 2007. p.54.

BARCELLOS, D. E. S. N. et al. Aspectos práticos sobre o uso de antimicrobianos em suinocultura. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 37, n. 1, p. 151–155, 2009.

BONA, T. D. M. M. et al. Óleo essencial de orégano, alecrim, canela e extrato de pimenta no controle de *Salmonella*, *Eimeria* e *Clostridium* em frangos de corte. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 5, p. 411–418, 2012.

BOROOJENI, F. G.; MÄNNER, K.; ZENTEK, J. The impacts of *Macleaya cordata* extract and naringin inclusion in post-weaning piglet diets on performance, nutrient digestibility and intestinal histomorphology. **Archives of Animal Nutrition**, v. 72, n. 3, p. 178–189, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Resolução da diretoria colegiada nº 26, de 13 de maio de 2014. Brasília, 2014.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Secretaria de Defesa Agropecuária**. Portaria nº 171, DE 13 DE DEZEMBRO DE 2018. Brasília, 2018

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **População: Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação**. 2020.

BURT, S. Essential oils: Their antibacterial properties and potential applications in foods - A review. **International Journal of Food Microbiology**, v. 94, n. 3, p. 223–253, 2004.

CALDEFIE-CHÉZET, F. et al. Potential anti-inflammatory effects of *Melaleuca alternifolia* essential oil on human peripheral blood leukocytes. **Phytotherapy Research**, v. 20, n. 5, p. 364–370, 2006.

CHATURVEDI, M. M. et al. Sanguinarine (Pseudochelerythrine) is a potent inhibitor of NF- κ B activation, I κ B α phosphorylation, and degradation. **The journal of biological chemistry**, v. 272, n. 48, p. 30129–30134, 1997.

CHEN, J. et al. Effects of natural dietary supplementation with *Macleaya cordata* extract containing sanguinarine on growth performance and gut health of early-weaned piglets. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 102, n. 6, p. 1666–1674, 2018.

CHEN, J. et al. Effects of dietary *Macleaya cordata* extract on growth performance, immune responses, antioxidant capacity, and intestinal development in weaned piglets. **Journal of Applied Animal Research**, v. 47, n. 1, p. 349–356, 2019.

CHEN, Y. Z. et al. Analysis of alkaloids in *Macleaya cordata* (Willd.) R. Br. using high-performance liquid chromatography with diode array detection and electrospray ionization mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1216, n. 11, p. 2104–2110, 2009.

CHENG, C. et al. Effect of oregano essential oil supplementation to a reduced-protein, amino acid-supplemented diet on meat quality, fatty acid composition, and oxidative stability of *Longissimus thoracis* muscle in growing-finishing pigs. **Meat Science**, v. 133, n. June, p. 103–109, 2017.

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, 2018.

COÊLHO, M. D. G. et al. Avaliação do uso de extratos vegetais para controle da hemonose em ovinos naturalmente infectados. **Revista Ambiente e Agua**, v. 12, n. 2, p. 332–339, 2017.

COSTA, L. B.; TSE, M. L. P.; MIYADA, V. S. Extratos vegetais como alternativas aos antimicrobianos promotores de crescimento para leitões recém-desmamados. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, n. 3, p. 589–595, 2007.

CROAKER, A. et al. Sanguinaria canadensis: Traditional medicine, phytochemical composition, biological activities and current uses. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 9, p. 1–32, 2016.

DENCK, F. M.; HILGEMBERG, J. O.; LEHNEN, C. R. Uso de acidificantes em dietas para leitões em desmame e creche. **Archivos de Zootecnia**, v. 66, n. 256, p. 629–638, 2017.

DEWULF, J. **8 myths on antibiotic resistance disproved**: A practical guide for reducing antibiotic use in animal husbandry. 2018.

DE RODAS, B. Z.; GILLILAND, S. E.; MAXWELL, C. V. Hypocholesterolemic Action of Lactobacillus acidophilus ATCC 43121 and Calcium in Swine with Hypercholesterolemia Induced by Diet. **Journal of Dairy Science**, v. 79, n. 12, p. 2121–2128, 1996.

DHIFI, W. et al. Essential Oils' Chemical Characterization and Investigation of Some Biological Activities: A Critical Review. **Medicines**, v. 3, n. 4, p. 25, 2016.

DRŠATA, J.; ULRICHOVÁ, J.; WALTEROVÁ, D. Sanguinarine and chelerythrine as inhibitors of aromatic amino acid decarboxylase. **Journal of Enzyme Inhibition**, v. 10, n. 4, p. 231–237, 1996.

EMBRAPA. **Embrapa Suínos e Aves**. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/suinos-e-aves/cias/estatisticas>>. Acesso em: 12/8/2020.

EMBRAPA. **Qualidade da carne suína**. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/qualidade-da-carne/carne-suina>>. Acesso em: 20/01/2021

Exportações de carne suína confirmam recorde em 2020. **ABPA**, 2021. Disponível em: <<https://abpa-br.org/exportacoes-de-carne-suina-confirmam-recorde-em-2020/>>. Acesso em: 20/01/2021.

FAEHRNICH, B. et al. Effects of isoquinoline alkaloids from Macleaya cordata on physiological, immunological and inflammatory parameters in healthy beagles: Alkaloids in dog nutrition. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 103, n. 2, p. 661–667, 2019.

FRANÇA, S. D. A.; GUEDES, R. M. C. Antimicrobianos para o controle da enteropatia proliferativa suína. **Ciencia Rural**, v. 38, n. 1, p. 288–296, 2008.

FRANZ, C.; BASER, K. H. C.; WINDISCH, W. Essential oils and aromatic plants in animal feeding – a European perspective. A review. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 25, n. November 2009, p. 327–340, 2010.

GONZALES, E.; CARVALHO, H. H. DE; CAFÉ, M. B. Uso De Antibióticos Promotores De Crescimento Na Alimentação E Produção Animal. **Revista UFG**, v. 13, p. 48–53, 2012.

GUDEV, D. et al. Effect of supplemental Sangrovit on some biochemical indices and leukocytes phagocytic activity in growing pigs. **Archiva Zootechnica**, v. 7, p. 19–26, 2004.

HANCZAKOWSKA, E.; ŚWIATKIEWICZ, M.; GRELA, E. R. Effect of dietary inclusion of a herbal extract mixture and different oils on pig performance and meat quality. **Meat Science**, v. 108, p. 61–66, 2015.

HERBERT, J. M. et al. Chelerythrine is a potent and specific inhibitor of protein kinase C. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 172, n. 3, p. 993–999, 1990.

INAMUCO, J. et al. Sub-lethal levels of carvacrol reduce Salmonella Typhimurium motility and invasion of porcine epithelial cells. **Veterinary Microbiology**, v. 157, n. 1–2, p. 200–207, 2012.

JIAO, Y.; UPADHAYA, S. D.; KIM, I. H. Effects of nucleotide supplementation to corn-soybean meal-based diet on growth performance, fecal microflora, and blood profiles of sows and performance of suckling piglets. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 99, n. 4, p. 754–763, 2019.

KANTAS, D. et al. The effect of a natural feed additive (*Macleaya cordata*), containing sanguinarine, on the performance and health status of weaning pigs. **Animal Science Journal**, v. 86, n. 1, p. 92–98, 2015.

KOIJAMA, N. T. G. et al. Desempenho e rendimento de carcaça de frangos de corte alimentados com mistura de aditivos fitogênicos na dieta. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 49, n. 3, p. 225–231, 2014.

KOŁODZIEJ-SKALSKA, A. et al. Effect of dietary plant extracts mixture on pork meat quality. **Acta Agriculturae Scand Section A**, v. 61, n. 2, p. 80–85, 2011.

KOSINA, P. et al. Sanguinarine and chelerythrine: Assessment of safety on pigs in ninety days feeding experiment. **Food and Chemical Toxicology**, v. 42, n. 1, p. 85–91, 2004.

KOSINA, P. et al. Phytochemical and antimicrobial characterization of *Macleaya cordata* herb. **Fitoterapia**, v. 81, n. 8, p. 1006–1012, 2010.

LANFERDINI, E. et al. Digestibilidade de dietas e metabolismo de suínos alimentados com dietas contendo extratos cítricos. **Archivos de Zootecnia**, v. 62, n. 238, p. 307–310, 2013.

LEBEL, G. et al. Antibacterial activity against porcine respiratory bacterial pathogens and in vitro biocompatibility of essential oils. **Archives of Microbiology**, v. 201, n. 6, p. 833–840, 2019.

LENFELD, J. et al. Antiinflammatory activity of quaternary benzophenanthridine alkaloids from *Chelidonium majus*. **Journal of Medicinal Plant Research**, v. 43, n. 2, p. 161–165, 1981.

LI, C. M.; YU, J. P. Chemical composition, antimicrobial activity and mechanism of action of essential oil from the leaves of *macleaya cordata* (Willd.) R. Br. **Journal of Food Safety**, v. 35, n. 2, p. 227–236, 2015

LI, H. et al. Effects of several in-feed antibiotic combinations on the abundance and diversity of fecal microbes in weaned pigs. **Canadian Journal Of Microbiology**, v. 63, n. 5, p. 402–410, 2017.

LI, P. et al. Effects of adding essential oil to the diet of weaned pigs on performance, nutrient utilization, immune response and intestinal health. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 25, n. 11, p. 1617–1626, 2012.

LI, Y. et al. Effects of *Macleaya cordata* extract on small intestinal morphology and gastrointestinal microbiota diversity of weaned pigs. **Livestock Science**, v. 237, n. March, p. 104040, 2020.

LIAO, S. F.; NYACHOTI, M. Using probiotics to improve swine gut health and nutrient utilization. **Animal Nutrition**, v. 3, n. 4, p. 331–343, 2017.

LIU, G. et al. *Macleaya cordata* Extract Decreased Diarrhea Score and Enhanced Intestinal Barrier Function in Growing Piglets. **BioMed Research International**, v.

2016, 2016.

MACIEL, M. A. M. et al. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, v. 25, n. 3, p. 429–438, 2002.

MARON, D. F.; SMITH, T. J. S.; NACHMAN, K. E. Restrictions on antimicrobial use in food animal production: An international regulatory and economic survey. **Globalization and Health**, v. 9, n. 1, 2013.

MOORE, P. R. et al. USE OF SULFASUXIDINE, STREPTOTHRICIN, STREPTOMYCIN IN NUTRITIONAL STUDIES WITH THE CHICK. **Journal of Biological Chemistry**, v. 165, p. 437–441, 1946.

MORÉS, M. A. Z. et al. Aspectos patológicos e microbiológicos das doenças respiratórias em suínos de terminação no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 35, n. 8, p. 725–733, 2015.

MORES, N.; ZANELLA, J. C. Perfil Sanitário Da Suinocultura.Pdf. **Suinocultura Industrial**, v. 189, n. 6, p. 36–40, 2005.

OETTING, L. L. et al. Efeitos de extratos vegetais e antimicrobianos sobre a digestibilidade aparente, o desempenho, a morfometria dos órgãos e a histologia intestinal de leitões recém-desmamados. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 35, n. 4, p. 1389–1397, 2006.

OLIVEIRA, A. P. G. et al. ALHO (*Allium sativum* Linn.) COMO FITOTERÁPICO PARA ANIMAIS DE PRODUÇÃO. **Enciclopédia Biosfera**, v. 11, n. 22, p. 46, 2015.

PEDROSO, A. A. et al. Spacial variability of intestinal bacterial population of swine supplemented with antimicrobial or herbal extracts. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 34, n. 4, p. 1225–1233, 2005.

PELLETIER, S. W. The nature and definition of an alkaloid. *In*: Pelletier, S. W. **Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives**. New York: Wiley, p. 1-31, 1983.

População do Brasil vai encolher até 2100, diz relatório mundial da ONU. **O Globo**, 2015. Disponível em:

<https://oglobo.globo.com/sociedade/sustentabilidade/populacao-do-brasil-vai-encolher-ate-2100-diz-relatorio-mundial-da-onu->

Santa Catarina, Rio Grande do Sul e Paraná. Concórdia: Embrapa Suínos e Aves, 2001. 5p. (Embrapa Suínos e Aves. Comunicado técnico, 287).

TRAESEL, C. K. et al. Óleos essenciais como substituintes de antibióticos promotores de crescimento em frangos de corte: perfil de soroproteínas e peroxidação lipídica. **Ciência Rural**, v. 41, n. 2, p. 278–284, 2011.

TRAN, T. H. T.; EVERAERT, N.; BINDELLE, J. Review on the effects of potential prebiotics on controlling intestinal enteropathogens *Salmonella* and *Escherichia coli* in pig production. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 102, n. 1, p. 17–32, 2018.

ULTEE, A.; KETS, E. P. W.; SMID, E. J. Mechanisms of action of carvacrol on the food-borne pathogen. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 65, n. 10, p. 4606–4610, 1999.

VALERO, M. V. et al. Propolis e óleos essenciais na dieta melhoraram o desempenho animal e eficiência alimentar de bovinos não castrados terminados em confinamento. **Acta Scientiarum - Animal Sciences**, v. 36, n. 4, p. 419–426, 2014.

VAN DE BRAAK, SAAJ; LEIJTEN, GCJJ. Essential Oils and Oleoresins: A Survey in the Netherlands and Other Major Markets in the European Union. **Centre for the Promotion of Imports from Developing Countries (CBI)**, Rotterdam, p. 116, 1999.

VAREL, V. H. Carvacrol and thymol reduce swine waste odor and pathogens: Stability of oils. **Current Microbiology**, v. 44, n. 1, p. 38–43, 2002.

VELDHUIZEN, E. J. A. et al. Structural Requirements for the Antimicrobial Activity of Carvacrol. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, n. 5, p. 1874–1879, 2006.

VIEIRA, S. L. et al. Performance of broilers fed diets supplemented with sanguinarine-like alkaloids and organic acids. **Journal of Applied Poultry Research**, v. 17, n. 1, p. 128–133, 2008.

WINDISCH, W. et al. Use of phytogetic products as feed additives for swine and poultry. **Journal of Animal Science**, v. 86, n. 14, p. E140–E148, 2008.

WOLTERS, B. R. **Mein schoener garten**, 11 de dezembro de 2018. Disponível em: <<https://www.mein-schoener-garten.de/pflanzen/federmohn/federmohn>>. Acesso em: 08/04/2021.

YANG, C. et al. Phytogetic compounds as alternatives to in-feed antibiotics: Potentials and challenges in application. **Pathogens**, v. 4, n. 1, p. 137–156, 2015.

ZENG, Z. et al. Effects of essential oil supplementation of a low-energy diet on performance, intestinal morphology and microflora, immune properties and antioxidant activities in weaned pigs. **Animal Science Journal**, v. 86, n. 3, p. 279–285, 2015.

ZHANG, T. et al. Effects of dietary oregano essential oil supplementation on the stress response, antioxidative capacity, and HSPs mRNA expression of transported pigs. **Livestock Science**, v. 180, p. 143–149, 2015.

ZOTTI, E.; SILVA, C. A.; BRIDI, A. M. Programas preventivos com antibióticos para suínos em fase de creche e efeitos no desempenho, características de carcaça e índices sanitários. **PUBVET**, v. 3, n. 9, 2009.

4 HIPÓTESE

Os alcaloides isoquinolínicos e os óleos essenciais são uma alternativa para rações livres de antibióticos promotores de crescimento para suínos nas fases de crescimento e terminação.

5 OBJETIVO

5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar em condição comercial os resultados do uso de alcaloides isoquinolínicos e óleos essenciais sobre o desempenho zootécnico e a saúde de suínos em fase de crescimento e terminação.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito do uso de alcaloides isoquinolínicos e óleos essenciais no desempenho zootécnico;
- Verificar o efeito do uso de alcaloides isoquinolínicos e óleos essenciais nas características de carcaça;
- Avaliar o efeito do uso de alcaloides isoquinolínicos e óleos essenciais na saúde intestinal;
- Interpretar o efeito do uso de alcaloides isoquinolínicos e óleos essenciais na resposta imune contra *Lawsonia intracellularis*;

6 ARTIGO

DESEMPENHO ZOOTÉCNICO E CARACTERÍSTICAS DE CARÇAÇA DE SUÍNOS NAS FASES DE CRESCIMENTO E TERMINAÇÃO SUPLEMENTADOS COM ALCALOIDES ISOQUINOLÍNICOS E ÓLEOS ESSENCIAIS

RESUMO

Com as orientações para o banimento dos antibióticos promotores de crescimento (APC) e seu uso racional em programas preventivos para animais de produção, verifica-se um esforço para identificar substâncias alternativas que mimetizem seus efeitos, como os fitogênicos, que detêm uma ampla gama de princípios ativos com funções antibacterianas, anti-inflamatórias e antioxidantes. O objetivo com este trabalho foi avaliar em condição comercial os resultados do uso de alcaloides isoquinolínicos sobre o desempenho zootécnico e a saúde de suínos em fase de crescimento e terminação, e seus efeitos nas características de carcaça. Foram utilizados 576 suínos da genética PIC, machos imunocastrados e fêmeas, com idade inicial aproximada de 70 dias e peso médio inicial de $28,429 \pm 2,302$. O desenho experimental foi em blocos casualizados em esquema fatorial 4×2 , com quatro programas preventivos e dois sexos (machos imunocastrados e fêmeas) e 6 repetições por tratamento, sendo a baía com 12 animais do mesmo sexo a unidade experimental. Os animais, blocados de acordo o peso inicial, foram submetidos aos seguintes tratamentos: T1 – Controle Positivo (Programa comercial com choque de antibióticos em nível preventivo), T2 – Controle Negativo (Ausência de promotores de crescimento), T3 – Alcaloides isoquinolínicos (100g/ton), T4 – Alcaloides isoquinolínicos (90g/ton) + Óleo essencial, (1kg/ton). Para o consumo diário de ração, considerando todo o período experimental, os grupos controle positivo e alcaloides isoquinolínicos foram superiores ($P < 0,05$) que o grupo com a associação de ambos aditivos em 6,8% e 4,6%, respectivamente. Para o ganho de peso diário o controle positivo foi 4% melhor ($P < 0,05$) que a associação, sendo que o controle negativo e os alcaloides isoquinolínicos não diferiram dos demais. O controle negativo apresentou a melhor conversão alimentar sendo 2% melhor que o controle positivo e os alcaloides isoquinolínicos, enquanto a associação não diferiu de todos os tratamentos. Não houve diferença estatística entre os tratamentos para os parâmetros de carcaça. O controle negativo apresentou a pior taxa de condenações totais de carcaça (7%) diferindo ($P < 0,05$) dos demais tratamentos (1, 2 e 3% para T1, T3 e T4, respectivamente), o que acarreta em prejuízos econômicos em nível de indústria. Neste contexto, conclui-se que os alcaloides isoquinolínicos são uma alternativa para rações livres de antibióticos para suínos em fase de crescimento e terminação, preservando os índices de desempenho, carcaça e minimizando as condenações sanitárias em nível de frigorífico.

Palavras-chave: APC. Extratos vegetais. Fitogênicos. Sanguinarina.

ZOOTECHNICAL PERFORMANCE AND CARCASS CHARACTERISTICS OF PIGS IN THE GROWING AND FINISHING PHASES SUPPLEMENTED WITH ISOQUINOLINIC ALKALOIDS AND ESSENCIAL OILS

ABSTRACT

With the guidelines for banning antibiotic growth promoters (AGP) and their rational use in preventive programs for farm animals, there is an effort to identify alternative substances that mimic their effects, such as phytochemicals, which contain a wide range of active ingredients with antibacterial, anti-inflammatory and antioxidant functions. The objective of this work was to evaluate, under commercial conditions, the results of the use of isoquinoline alkaloids on the zootechnical performance and health of pigs in the growing and finishing phase, and their effects on carcass characteristics. Were used 576 pigs of the PIC genetics, immunocastrated males and females, with an approximate age of 70 days. The experimental design was a 4 x 2 factorial, with four preventive programs and two sex and 6 repetitions per treatment, with the pen with 12 animals of the same sex being the experimental unit. The animals, blocked according to sex and initial weight, were submitted to the following treatments: T1 - Positive Control (Commercial program with antibiotic shock at preventive level), T2 - Negative Control (Absence of growth promoters), T3 - Isoquinoline alkaloids (100g / ton), T4 - Isoquinoline alkaloids (90g / ton) + Essential oil, (1kg / ton For daily feed intake, considering the entire experimental period, the positive control and isoquinolinic alkaloids groups were higher ($P < 0.05$) than the group with the association of both additives by 6.8% and 4.6%, respectively. For daily weight gain, the positive control was 4% better ($P < 0.05$) than the association, and the negative control and isoquinolinic alkaloids did not differ from the others. The negative control showed the best feed conversion being 2% better than the positive control and the isoquinoline alkaloids, while the association did not differ between all treatments. There was no statistical difference between treatments for carcass parameters. The negative control had the worst rate of total carcass condemnations (7%), differing ($P < 0.05$) from the other treatments (1, 2 and 3% for T1, T3 and T4, respectively), which results in economic losses at the industry level. In this context, it is concluded that isoquinolinic alkaloids are an alternative for antibiotic-free diets for pigs in the growing and finishing phase, preserving the performance and carcass indexes and minimizing sanitary condemnations at the slaughterhouse level.

Key-words: APC. Phytochemicals. Plant extracts. Sanguinarine.

6.1 INTRODUÇÃO

As restrições/banimento dos antibióticos seguem em curso em todo o mundo (MARON; SMITH; NACHMAN, 2013) e na mesma intensidade uma série de aditivos alternativos, como os acidificantes (ácidos orgânicos) (DENCK; HILGEMBERG; LEHNEN, 2017), os nucleotídeos (JIAO; UPADHAYA; KIM, 2019) e os fitogênicos (LI et al., 2020) vêm ocupando esta lacuna.

Destacando a classe dos fitogênicos (representados pelos óleos essenciais e pelos extratos vegetais) (WINDISCH et al., 2008), há uma grande variedade de substâncias ativas conhecidas que detêm diversas atividades farmacológicas, cumprindo funções antibacterianas e antioxidantes, promovendo a palatabilidade da dieta, modulando a microbiota e as funções intestinais, culminado com a melhora do desempenho zootécnico (FERNANDES et al., 2015).

Com características específicas, o extrato da planta *Macleaya cordata* (LI et al., 2020), um vegetal pertencente à família Papaveraceae, possui algumas atividades farmacológicas de interesse, incluindo efeitos antibacterianos (KOSINA et al., 2010) e antioxidantes, melhora do sistema imunológico, da morfologia e da microbiota intestinal (CHEN et al., 2018, 2019).

O extrato da *Macleaya cordata* possui substâncias ativas denominadas alcaloides isoquinolínicos (CROAKER et al., 2016), dentre eles, os que são encontrados em maior quantidade são: sanguinarina (SG), queleritrina (CHE), dihidrosanguinarina (DHSG), dihidroqueleritrina (DHCHE), protopina (PR) e alocriptopina (AL). Outros podem ser encontrados em menores quantidades, como a criptopina e a berberina, porém os mais importantes são os alcalóides quaternários de benzo(c)fenantridina, sanguinarina e queleritrina (KOSINA et al., 2010). O uso do extrato da *Macleaya cordata* veiculado na dieta de animais de produção tem demonstrado resultados positivos em diversas espécies, como aves (VIEIRA et al., 2008), peixes (tilápia) (RAWLING; MERRIFIELD; DAVIES, 2009) e suínos (LI et al., 2020).

Estudos com suínos mostraram-se totalmente seguros, conferindo bons resultados na saúde e na *performance* (KOSINA et al., 2004; LI et al., 2020). Quando fornecido para leitões desmamados melhorou o desempenho, a digestibilidade de

nutrientes e a morfologia intestinal destes animais (BOROOJENI; MÄNNER; ZENTEK, 2018; CHEN et al., 2018, 2019).

Adicionalmente, animais que receberam dietas suplementadas com o extrato da *M. cordata* apresentaram aumento do consumo de ração (KANTAS et al., 2015; CHEN et al., 2018). Um efeito positivo, em especial para leitões em fase de creche, atribuído à modulação da via triptofano-serotonina, determinada pela sanguinarina, que se liga a alguns neuroreceptores, incluindo os de serotonina (5-HT₂) (SCHMELLER; LATZ-BRÜNING; WINK, 1997). Neste processo, a sanguinarina também inibe a ação da enzima aminoácido aromático descarboxilase (DRŠATA; ULRICHOVÁ; WALTEROVÁ, 1996), aumentando a disponibilidade dos aminoácidos aromáticos, como o triptofano. Esta inibição promove um melhor balanço proteico e, conseqüentemente, um maior percentual de carne magra na carcaça (CHEN et al., 2018), que tem relação com a melhora da eficiência alimentar, dois aspectos de muito interesse em suínos nas fases de crescimento e terminação.

Apoiados nas tendências de substituição dos antibióticos da produção animal, em atendimento às demandas legais e das demandas dos consumidores, o objetivo com este trabalho foi avaliar, em condição comercial, o uso do extrato da *Macleaya cordata* (alcaloides isoquinolínicos) sobre o desempenho zootécnico e a saúde de suínos nas fases de crescimento e terminação, e seus efeitos nas características de carcaça e na saúde intestinal.

6.2 MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho foi realizado em uma Unidade de Terminação (UTs) com o histórico de enteropatia proliferativa suína (EPS), localizada no município de Veranópolis-RS, sendo os animais abatidos em dois frigoríficos, um localizado no município de Caxias do Sul-RS e o outro localizado no município de Chapecó-SC.

Foram utilizados 576 suínos da genética PIC, machos imunocastrados e fêmeas, com idade aproximada de 70 dias e peso médio inicial de $28,429 \pm 2,302$.

Os animais foram alojados em baias de alvenaria com 10 m² de área, dotadas de piso parcialmente ripado, comedouro basculante frontal, bebedouro *nipple*

pendular, divisórias (paredes laterais das baias) em ferro vasado e controle térmico efetuado através do manejo de cortinas laterais.

O desenho experimental foi em blocos casualizados em esquema fatorial 4 x 2, com quatro programas preventivos e dois sexos (machos imunocastrados e fêmeas) e 6 repetições por tratamento, sendo a baia com 12 animais do mesmo sexo a unidade experimental. Os animais foram blocados de acordo com o peso inicial (leves, médios e pesados) e distribuídos aleatoriamente nas baias. Os programas preventivos estão demonstrados no Quadro 1.

Quadro 1: Programas preventivos experimentais.

Raões	Tratamento 1	Tratamento 2	Tratamento 3	Tratamento 4
Alojamento (70-79d)	Florfenicol 100ppm (200g)	-	Sangrovit 100g	Sangrovit 90g Vigoramax 1.000g
Crescimento I (80-101d)	-	-	Sangrovit 100g	Sangrovit 90g Vigoramax 1.000g
Crescimento II (102-111d)	Tiamulina 220ppm (275g)	-	Sangrovit 100g	Sangrovit 90g Vigoramax 1.000g
Crescimento III (112-127d)	-	-	Sangrovit 150g	Sangrovit 90g Vigoramax 1.000g
Crescimento IV (128-136d)	Florfenicol 100ppm (200g)	-	Sangrovit 150g	Sangrovit 90g Vigoramax 1.000g
Terminação I (137-152d)	-	-	Sangrovit 150g	Sangrovit 90g Vigoramax 1.000g
Terminação II (153-158d)	Tilmicosina 400ppm (800g) Tiamulina 120ppm (150g)	-	Sangrovit 150g	Sangrovit 90g Vigoramax 1.000g
Terminação III (159-176d)	-	-	Sangrovit 100g	Sangrovit 90g Vigoramax 1.000g

Os princípios ativos dos tratamentos 3 e 4 provém, respectivamente, dos produtos comerciais Sangrovit® e Vigoramax®, sendo representados por alcaloides isoquinolinicos (10mg/kg de extrato da *Macleaya cordata*) com no mínimo 1 a 1,5% de sanguinarina (Sangrovit®, Phytobiotics GmbH, Eltville, Germany) e óleos essenciais (carvacrol 3000mg/kg), respectivamente.

Os animais foram submetidos a um programa alimentar comercial composto por oito dietas (Quadro 1), sendo todas isonutrientes e isoenergéticas para todos os grupos experimentais. O arraçoamento foi restrito durante todo o período experimental

(70 dias até 176 dias de idade) baseado na curva de alimentação com ofertas crescente progressivas semanalmente.

As rações foram distribuídas automaticamente por meio de uso de quatro robôs (ROBOAGRO®). Para cada tratamento foi utilizado um robô, programados para a oferta de ração divididas em quatro trados por dia, as 8:00, 11:30, 15:30 e 19:00.

Após cada trato, o robô gerava um relatório que continha as quantidades de ração fornecida para cada baia dentro de cada horário de fornecimento. O fornecimento de água foi *ad libitum* em todo o período experimental.

As pesagens dos animais foram realizadas individualmente no início da avaliação (D0, correspondente aos 70 dias de idade), na troca da ração Crescimento IV para a ração Terminação I (D67, correspondente aos 137 dias de idade) e ao final do período experimental (D106, correspondente aos 176 dias de idade). Nos mesmos intervalos foram computados o consumo total de ração por baia. De posse destes dados foram calculados nos períodos e totalizando todo o experimento, o consumo diário de ração, o ganho de peso diário e a conversão alimentar.

As prováveis causas clínicas das mortes e a taxa de mortalidade também foram computadas, como também eventuais retiradas dos animais da avaliação e suas respectivas causas. Os quadros clínicos que ocorreram foram monitorados, identificados, os animais tratados e os produtos veterinários (princípios ativos e quantidades utilizadas) foram registrados e os respectivos custos destes procedimentos considerados.

Como medida extensiva para minimização de problemas respiratórios, foi realizado em todos os tratamentos, uma medicação via água com espectinomicina e lincomicina (Spectomix®), durante sete e cinco dias, respectivamente, entre os dias D78 e D84 (na dose de 61,6 g para 1000 L de água) e entre D93 e D97 (na dose de 66 g para 1000 L de água) do experimento.

Para a avaliação das respostas imunes aos tratamentos foram selecionados, aleatoriamente, no início do experimento, 96 leitões, sendo 24 animais de cada grupo experimental. Nos dias D3, D48 e D93 estes animais foram submetidos à coleta de sangue. O procedimento de coleta foi por punção dos vasos da região de pescoço (5 mL em tubos Vacuntainer® sem anticoagulante). Após a coleta e dessoro das amostras, os soros foram acondicionados em Eppendorfs e preservados sob congelamento (-20°C) até execução da sorologia para detecção de IgG anti-L.

intracellularis usando a técnica de imunoperoxidase em monocamada de células (IPMA) (GUEDES et al., 2002).

Aos 180 dias de idade (D110), quatro dias após a pesagem final, 400 animais, 100 de cada grupo experimental (metade fêmeas e metade machos imunocastrados), foram encaminhados para o abate no frigorífico comercial. Os animais sofreram previamente jejum alimentar de 8 horas antes do carregamento e de 4 horas nas baias de descanso antes do abate. Após esse período, foram submetidos à insensibilização por eletronarcose de 3 pontos, seguida pela sangria dos vasos da região de pescoço. As carcaças e as vísceras foram avaliadas seguindo as normas do regulamento da inspeção industrial e sanitária de produtos de origem animal (RIISPOA) (BRASIL, 2020) e os registros dos achados e desvios/condenações foram registrados. Paralelamente, foram efetuadas a coleta de amostras de íleo, ceco e cólon de 18 animais dos tratamentos T2 e T4, 17 animais do T1 e de 15 animais do tratamento T3. As amostras foram acondicionadas em frascos com formal a 10% e foram encaminhadas para a avaliação imuno-histoquímica de lesões causadas pela *Lawsonia intracelluaris*.

Para a tipificação das carcaças foram usados 96 suínos, 24 de cada tratamento, sendo 12 machos e 12 fêmeas, representados pelos animais de um mesmo bloco. Onde após o abate, procedeu-se um corte transversal nas meias carcaças esquerdas na altura do ponto P2, seguindo com a mensuração manual, com paquímetro, da espessura do toucinho (ET) e da profundidade do músculo *Longissimus thoracis et lumborum* (PM). De posse destes dados foi aplicada a equação para predição da porcentagem de carne magra na carcaça (PCM): $(PCM) = 54,449 - (0,5623 \times ET) + (0,198 \times PM)$.

Os dados paramétricos foram submetidos à análise de variância e as médias ao teste de Tukey. Os dados não paramétricos foram avaliados pelo teste de Qui-quadrado. Para as análises foi utilizado o programa estatístico R, versão 3.5.0. Os dados referentes às amostras que apresentaram lesões (hiperplasia de criptas e abscesso de criptas) foram submetidos à análise estatística não paramétrica utilizando o teste de Kruskal Wallis e correção com teste de Dunn. Os dados quantitativos não normais relativos às condenações de carcaça foram comparados com o teste de Kruskal-Wallis.

6.3 RESULTADOS

O grupo controle positivo (T1) apresentou melhores resultados de desempenho zootécnico (Tabela 1) na primeira fase (fase de crescimento, entre 70 a 137 dias de idade), que demonstrou superior ganho de peso diário (GDP) (5% maior que T2 e T3, e 6% maior que T4) e melhor peso final em relação aos demais tratamentos ($P<0,05$) (3% maior que T2 e T3, e 4% maior que T4) O consumo diário de ração (CDR) neste período também foi superior ($P<0,01$) para T1 em relação ao controle negativo (T2) e ao grupo tratado com alcaloides isoquinolínicos mais óleos essenciais (T4), mas não diferiu de T3 (alcaloides isoquinolínicos). A conversão alimentar (CA) não diferiu entre os tratamentos. Quanto ao fator sexo, os machos apresentaram menor CDR, maior GPD e melhor CA em relação às fêmeas ($P<0,01$). Não havendo efeito de interação entre os fatores.

Na segunda fase experimental (terminação, entre 137 a 176 dias de idade) não houve efeito de interação entre os programas e os sexos (Tabela 1), sendo observado maior CDR ($P<0,01$) para os tratamentos T1 e T3 em relação ao T4, enquanto que o tratamento T2 foi semelhante a todos os tratamentos. Para a CA foi observado que os tratamentos T2 e T4 foram melhores em relação ao T1, enquanto T3 foi semelhante a todos os tratamentos. Quanto aos pesos finais, estes foram superiores para T1 em relação a T4, não diferindo dos demais. Para o GDP não houve diferenças entre os tratamentos nesta fase. Quanto ao fator sexo, os machos imunocastrados apresentaram valores superiores de CDR, GPD e peso final como também melhor CA que as fêmeas ($P<0,01$).

Considerando todo o período experimental, não houve interação entre os fatores (Tabela 1). O CDR foi superior ($P<0,01$) em 6,8% e 4,6% para T1 e T3, respectivamente, em relação ao T4 que apresentou o menor consumo. Animais do grupo T2 apresentaram resultados intermediários de CDR, que diferiu somente de T1. O GDP dos animais do grupo T1 foi 4% melhor ($P<0,05$) que os animais de T4, sendo que os animais dos grupos T2 e T3 não diferiram dos demais. O T2 apresentou a melhor CA sendo 2% melhor que T1 e T3, enquanto T4 não diferiu de todos os tratamentos. Para o fator sexo, os machos apresentaram melhor ($P<0,05$) GPD e CA.

Tabela 1: Médias do desempenho zootécnico nas fases experimentais e no período total de acordo com os tratamentos e o sexo (valores expressos em kg).

Fases	Tratamentos				Sexo		P-valor			CV,%
	T1	T2	T3	T4	Machos	Fêmeas	Trat	Sex	Inter	
70-137d										
Peso inicial	28,391	28,458	28,450	28,416	28,662	28,195	0,999	0,217	0,980	4,53
CDR	2,103a	1,976b	2,032ab	1,966b	1,982b	2,052a	<0,001	0,007	0,435	4,30
GPD	1,032a	0,980b	0,978b	0,971b	1,011a	0,970b	<0,001	<0,001	0,221	3,69
CA	2,040	2,016	2,067	2,026	1,959a	2,115b	2,239	<0,001	0,397	3,11
Peso final	97,715a	94,195b	94,018b	93,665b	96,544a	93,252b	0,014	0,001	0,525	3,44
137-176d										
CDR	2,866a	2,776ab	2,868a	2,686b	2,912a	2,686b	<0,001	<0,001	0,742	4,04
GPD	0,967	0,996	1,002	0,959	1,050a	0,913b	0,150	<0,001	0,897	5,50
CA	2,969b	2,789a	2,873ab	2,814a	2,780a	2,942b	0,013	<0,001	0,901	4,81
Peso final	135,686a	133,230ab	133,484ab	131,330b	137,927a	128,937b	0,055	<0,001	0,610	2,79
Total 70-176d										
CDR	2,384a	2,270bc	2,334ab	2,231c	2,324	2,285	<0,001	0,129	0,721	3,77
GPD	1,008a	0,986ab	0,987ab	0,967b	1,025a	0,949b	0,027	<0,001	0,518	3,22
CA	2,367b	2,303a	2,365b	2,311ab	2,266a	2,407b	0,041	<0,001	0,461	2,93

^{a,b,c} Médias seguidas de letras distintas na linha indicam diferença pelo teste de Tukey (<0,05)

T1 – Controle Positivo (Programa comercial com choque de antibióticos em nível preventivo); T2 – Controle Negativo (Ausência de promotores de crescimento); T3 – Alcaloides isoquinolínicos; T4 – Alcaloides isoquinolínicos + Óleo essencial.

As ocorrências de mortalidade e a retirada de animais por motivos de saúde (Tabela 2) não foram diferentes ($P>0,05$) entre os tratamentos.

Tabela 2: Número de animais que morreram e que foram retirados do experimento por motivo de enfermidades e fraturas de acordo com os tratamentos.

<i>Número de animais</i> (n= 144/tratamento)	T1	T2	T3	T4	P-valor
Mortos (n / %)	4 / 2,17	2 / 1,38	1 / 0,69	3 / 2,08	NS
Retirados	0	1	0	0	NS
Mortos + Retirados (n / %)	4 / 2,17	3 / 2,08	1 / 0,69	3 / 2,08	NS

NS, não significativa pelo Teste de Qui-quadrado

T1 – Controle Positivo (Programa comercial com choque de antibióticos em nível preventivo); T2 – Controle Negativo (Ausência de promotores de crescimento); T3 – Alcaloides isoquinolínicos; T4 – Alcaloides isoquinolínicos + Óleo essencial.

O percentual de animais positivos e negativos na sorologia para IgG anti-*Lawsonia* (Tabela 3) indicou que a prevalência de animais positivos se manteve alta durante todo o período experimental para todos os tratamentos, mas sem diferenças significativas.

Tabela 3: Percentual de animais positivos para IgG anti-*Lawsonia*, de acordo com as diferentes datas de avaliação 3^o, 48^o e 93^o dia do experimento.

Tratamentos	1 ^o Coleta (73 d idade)	2 ^o Coleta (118 d idade)	3 ^o Coleta (163 d de idade)	Média
T1	96%	88%	96%	93%
T2	96%	100%	100%	99%
T3	92%	100%	100%	97%
T4	90%	92%	92%	91%
Média	93%	95%	97%	95%

T1 – Controle Positivo (Programa comercial com choque de antibióticos em nível preventivo); T2 – Controle Negativo (Ausência de promotores de crescimento); T3 – Alcaloides isoquinolínicos; T4 – Alcaloides isoquinolínicos + Óleo essencial

Em nível de lesões intestinais, das 68 amostras avaliadas, 12 (17,65 %) apresentaram hiperplasia de criptas e 16 (23,53%) abscessos de criptas. Adicionalmente 10 amostras (14,70%) apresentaram ambas as lesões.

Das 12 amostras com hiperplasia de criptas, 4 pertenciam ao grupo T2, 5 ao grupo T3 e 3 amostras pertenciam ao grupo T4. Não foram observadas lesões de grau 2, 3 ou 4 nas amostras avaliadas. Das 16 amostras com abscesso de criptas, 8 pertenciam ao grupo T2, 6 ao grupo T3 e 2 amostras pertenciam ao grupo T4 (Tabela 4).

Não foi observado diferença entre os tratamentos para a variável hiperplasia de criptas. Contudo, para a variável abscesso de criptas foi observado diferenças estatísticas de 44,44% e 40% entre os grupos T1 e T2 ($P = 0,0126$) e T1 e T3 ($P = 0,0494$), respectivamente.

Tabela 4: Número (n) e percentual (%) de animais positivos para hiperplasia de criptas e abscesso de criptas à análise histopatológica.

Tratamentos	Hiperplasia de criptas	Abscesso de criptas
T1 (n=17)	0 (0%)	0 (0%) a
T2 (n=18)	4 (22,23%)	8 (44,44%) b
T3 (n=15)	5 (33,34%)	6 (40%) b
T4 (n=18)	3 (16,67%)	2 (11,11%) ab

^{a,b}. Letras distintas indicam diferença significativa pela análise estatística não paramétrica utilizando o teste de Kruskal Wallis e correção com teste de Dunn.

T1 – Controle Positivo (Programa comercial com choque de antibióticos em nível preventivo); T2 – Controle Negativo (Ausência de promotores de crescimento); T3 – Alcaloides isoquinolínicos; T4 – Alcaloides isoquinolínicos + Óleo essencial

Não houve efeitos de interação para as características de carcaça (Tabela 5) e tampouco diferenças ($P > 0,05$) entre os tratamentos. Apenas foi observada diferença entre os sexos para a medida da espessura do toucinho, em que as fêmeas apresentaram médias superiores que os machos imunocastrados.

Tabela 5: Espessura de toucinho (ET), profundidade do lombo (PL) e porcentagem de carne magra na carcaça (PCM) obtidas no frigorífico de acordo com os tratamentos e o sexo.

Parâmetros	Tratamentos				Sexo		P-valor			CV,%
	T1	T2	T3	T4	Machos	Fêmeas	Trat	Sex	Inter	
ET, mm	13,38	13,55	14,40	13,60	13,97	13,48	0,755	0,517	0,117	23,14
PM, mm	76,88	81,45	77,40	77,30	77,78	78,76	0,245	0,608	0,681	10,26
PCM, %	62,14	62,95	61,67	62,10	61,99	62,46	0,333	0,376	0,320	3,58

Nenhuma diferença estatística foi observada pelo teste de Tukey

T1 – Controle Positivo (Programa comercial com choque de antibióticos em nível preventivo); T2 – Controle Negativo (Ausência de promotores de crescimento); T3 – Alcaloides isoquinolínicos; T4 – Alcaloides isoquinolínicos + Óleo essencial

Em nível de abate, as condenações totais de carcaça determinadas pelo serviço de inspeção federal foram de 7% para T2 e 1, 2 e 3%, respectivamente, para os tratamentos T1, T3 e T4, sendo T2 diferente ($P < 0,05$) dos demais tratamentos (Tabela 6).

Tabela 6: Número de carcaças condenadas e respectiva porcentagem de condenações ao abate de acordo com os tratamentos.

	T1	T2	T3	T4	P-valor
Número de animais (n)	100	100	100	100	NS
Condenações dirigidas para embutido (n)	1b	6a	1b	2b	0,0727
Condenações dirigidas para graxaria (n)	0	1	1	1	NS
Condenações totais(n)	1b	7a	2b	3b	0,0560
Condenações totais (%)	1%	7%	2%	2%	-

^{a,b}. letras distintas indicam tendência pelo Kruskal Wallis ($P < 0,10$).

T1 – Controle Positivo (Programa comercial com choque de antibióticos em nível preventivo); T2 – Controle Negativo (Ausência de promotores de crescimento); T3 – Alcaloides isoquinolínicos; T4 – Alcaloides isoquinolínicos + Óleo essencial.

6.4 DISCUSSÃO

Os resultados de desempenho apontam que os alcaloides isoquinolínicos, quando administrados isoladamente na dieta, exerceram efeitos semelhantes ao programa com antibióticos (T1), o que pode estar associado às atividades antibacterianas e antivirais que estes alcaloides possuem, além de efeitos anti-inflamatórios e antifúngicos (ROBERTS; WINK, 1998). Por esta razão, há relatos que leitões na fase de creche que receberam alcaloides isoquinolínicos apresentaram melhor digestibilidade, desempenho e morfologia intestinal (BOROOJENI; MÄNNER; ZENTEK, 2018; CHEN et al., 2018, 2019).

Considerando o período completo do estudo, a ausência de diferença entre os grupos T1 e T3 se identifica com os resultados obtidos por Chen *et al.* (2019), que verificaram que animais suplementados com alcaloides isoquinolínicos (50mg/kg) comparados com animais suplementados com APC (flavomicina e aeromicina) não apresentaram diferenças no desempenho zootécnico.

Na literatura há diversos efeitos relatados sobre a ação destes alcaloides para os suínos, como a melhora da digestibilidade (BOROOJENI; MÄNNER; ZENTEK, 2018) e o estímulo do consumo de ração através da via triptofano-serotonina, uma vez que a sanguinaria se liga a neuroreceptores, incluindo o de serotonina (5-HT₂) (SCHMELLER; LATZ-BRÜNING; WINK, 1997), e, também, inibe a ação da enzima aminoácido aromático descarboxilase (DRŠATA; ULRICHOVÁ; WALTEROVÁ, 1996), aumentando a disponibilidade dos aminoácidos aromáticos, como o triptofano.

Este aditivo também é capaz de modular beneficemente a microbiota intestinal, aumentando a quantidade de *Lactobacillus spp.* e diminuindo as quantidades de *Escherichia coli* no íleo, além de reduzir a presença de *Salmonella spp.* no íleo e no ceco (CHEN et al., 2018). Esta modulação benéfica da microbiota, além de diminuir a competição de nutrientes entre micro-organismos patogênicos e não patogênicos, acarreta efeitos sobre a função de barreira intestinal, sobre o sistema imunológico, como também na absorção e no metabolismo de nutrientes, impactando o desempenho dos animais (NOWLAND et al., 2019).

Estes efeitos citados, contudo, não são claramente explicitados nos resultados dos índices zootécnicos deste trabalho. Talvez estes efeitos tenham sido

mascarados pela conduta/programa terapêutico com antibiótico que foi utilizada via água em duas ocasiões neste trabalho, com a intenção de diminuir o número de animais com problemas respiratórios clínicos. Todavia, este procedimento pode ter melhorado o *status* sanitário dos animais, diminuindo o desafio (ZOTTI; SILVA; BRIDI, 2009), mascarando assim os efeitos dos alcaloides isoquinolínicos.

Os expressivos resultados de GPD e CA observados no grupo controle negativo (T2), comparados com o grupo submetido aos pulsos medicamentosos com antibióticos (T1), podem sinalizar que estes animais não tenham sofrido consistentemente com o processo disbiose (NOWLAND et al., 2019), sendo preservada uma maior diversidade da microbiota intestinal, com todos os benefícios que isto representa. Estudos realizados por Looft et al. (2012) e Kim et al. (2012) demonstraram que antibióticos *in feed* para leitões causaram comprometimento no estabelecimento do microbioma e reduziram a quantidade e a diversidade da população microbiana intestinal. Esta disbiose relatada pelos autores anteriormente citados acarreta a diminuição de células produtoras de IgA e a hipoplasia das placas de Peyer, prejudicando o sistema imunológico dos animais, além de influenciar na absorção de nutrientes (NOWLAND et al., 2019).

Adversamente, a associação dos alcaloides isoquinolínicos com óleos essenciais, tratamento T4, não potencializou os resultados de desempenho zootécnico, caracterizando o grupo com os piores resultados. Observa-se que em todas as fases, com repercussões no período total (Tabela1) este grupo sempre apresentou piores consumos de ração. Embora alguns óleos essenciais estejam associados com o incremento do consumo de ração, promovendo a melhora da palatabilidade e, por consequência, o aumento do consumo de alimento, em especial quando a espécie alvo é o suíno (ZENG et al., 2015), agindo também na minimização de processos oxidativos da dieta, que resultariam na presença de odores desagradáveis e na perda de palatabilidade (SOLA-ORIOLO; ROURA; TORRALLARDONA, 2011), há alguns metabólitos secundários dos fitogênicos que apresentam sabores fortes, que podem afetar as características sensoriais da ração (WENK, 2003), e dependendo do nível de inclusão ou das misturas entre diferentes óleos, podem gerar odores fortes e sabores não agradáveis, constituindo em queda da palatabilidade e menor ingestão da ração (YAN et al., 2012). É pertinente associar

que esta condição possa justificar os piores resultados para este grupo, pois ao ingerirem menor quantidade de ração, o ganho de peso é comprometido.

Considerando o fator sexo, houve uma coerência nos índices avaliados, com vantagens que caracterizam adequadamente o desempenho superior dos imunocastrados sobre as fêmeas. Machos inteiros têm maiores benefícios impressos pelos hormônios esteroides endógenos, sendo tipicamente mais magros e mais eficientes na alimentação em comparação as fêmeas e aos machos castrados (CRONIN et al., 2003).

A sorologia confirmou a presença da bactéria *L. intracellularis* durante todo o período da pesquisa (Tabela 3) e a análise histopatológica demonstrou que esta bactéria causou lesões intestinais, como a hiperplasia de criptas (Tabela 4), um dano característico desta enteropatia proliferativa (MCORIST et al., 1996). Entretanto, não foram observados sintomas clínicos característicos desta doença entérica, como anorexia, diarreia, diarreia sanguinolenta e baixo desempenho, o que caracteriza que os animais apresentaram um quadro subclínico da enfermidade (KROLL et al., 2005). Este cenário, associada à taxa de mortalidade observada, 1,73% para todo o período experimental (Tabela 2) em todos os tratamentos conjuntamente, pode apontar que os desafios sanitários não foram elevados. Esta condição pode ter minimizado os efeitos dos aditivos sobre os parâmetros de desempenho zootécnico e de características de carcaça avaliados, que reconhecidamente têm melhor ação em situações de maior desafio (SILVA; HOSHI; SARUBBI, 2003). Segundo Holman; Chénier (2013), quando os suínos estão em boas condições de saúde, alguns agentes antimicrobianos não resultam em ações consistentes no desempenho.

É importante ressaltar que a atividade anti-inflamatória da sanguinarina se dá pela inibição da via de ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B), que é um fator de transcrição envolvido no controle da expressão de diversos genes ligados à resposta inflamatória (CHATURVEDI et al., 1997). Deste modo, a ação anti-inflamatória deste aditivo pode não ter sido efetiva contra a *L. intracellularis* nesta situação subclínica. Hipotetizamos que, em uma condição com maior desafio, onde o agente estivesse expressando sintomas clínicos, como a diarreia sanguinolenta (GUEDES et al., 2002), os efeitos dos alcaloides isoquinolínicos poderiam ser mais evidentes.

Em relação aos melhores resultados de condenação de carcaças (Tabela 6) para os tratamentos com antibiótico na forma de pulsos (T1) e aos grupos tratados

com alcaloides isoquinolínicos isolados (T3) ou associada a óleos essenciais (T4) em relação ao controle negativo (T2), é patente que estes tenham sido decorrentes do papel destes aditivos sobre a saúde dos animais, devido à seus efeitos antibacterianos e antioxidantes.

As causas prevalentes de condenação foram determinadas pelos problemas respiratórios e as lesões pulmonares, o que está de acordo com o panorama nacional e internacional, onde as lesões pulmonares são a principal causa de condenações de carcaça (ALBERTON; MORES, 2008). Segundo Silva *et al.* (2020) a aderência pleural foi a principal causa de condenação de carcaças suínas em frigoríficos brasileiros registrados no serviço brasileiro de inspeção federal entre os anos 2012 e 2017, correspondendo a 37,3% de todas as condenações.

Comparando a taxa de condenações de carcaça dos nos frigoríficos brasileiros registrados no Serviço Brasileiro de Inspeção Federal entre os anos 2012 e 2017 de 2,16% (SILVA *et al.*, 2020) com a taxa de condenações dos grupos experimentais deste estudo, observamos que os grupos que utilizaram os antibióticos na forma de pulsos (T1) e os alcaloides isoquinolínicos (T3) estão de acordo com o panorama nacional apresentando taxas de condenações de 1% e 2%, respectivamente. Em contrapartida, o grupo controle negativo (T2) apresentou o pior resultado de condenações de carcaça (7%).

Estes resultados nos indicam que os efeitos dos alcaloides isoquinolínicos quanto os dos antibióticos na forma de pulso minimizam os danos que determinam as condenações. Portanto, é possível afirmar que estes aditivos diminuem a taxa de condenação de carcaça quando comparado ao grupo controle.

É notório o prejuízo econômico ocasionado pelas condenações de carcaça tanto para o nível de indústria quanto para o produtor. Estima-se que estas perdas acumulem um prejuízo que podem ultrapassar os US\$ 27 milhões por ano (SILVA *et al.*, 2020). No nível industrial as carcaças destinadas para produtos embutidos cozidos e para graxaria causam uma desvalorização de 12% e 92%, respectivamente (ALBERTON; MORES, 2008). Considerando o rendimento de carcaça de 71% para animais abatidos com mais de 130 kg de peso vivo (ALLISON *et al.*, 2021), como no presente estudo, as perdas em kg de carcaça que T2 apresentou em relação aos outros tratamentos são de 202,3 kg, 79,9 kg e 66,3 kg para T1, T3 e T4,

respectivamente. Em um primeiro momento estes valores não aparentam ter grande relevância econômica, porém temos que considerar que estas perdas são referentes a cada 100 suínos abatidos. Portanto, se considerarmos que no último trimestre de 2020 foram abatidos 12,5 milhões de suínos (BRASIL, 2021) estas perdas ganham grande importância econômica, gerando prejuízos financeiros diariamente.

A sanguinarina, por sua vez, melhora o sistema imune dos animais. Esta condição está associada à modulação da microbiota do intestino, órgão com um papel fundamental no sistema imunológico, que participa da promoção dos níveis de IgG, mas também por melhorar a atividade antioxidante total, por meio da promoção da atividade da glutathione peroxidase e da superóxido dismutase (CHEN et al., 2019). Adicionalmente, os alcaloides isoquinolínicos têm reconhecida atividade antimicrobiana, especialmente a sanguinarina e a queleritrina (KOSINA et al., 2010), além de atividades anti-inflamatórias, sendo estas apresentadas com maior intensidade pela ação da sanguinarina (LENFELD et al., 1981). Porém no presente trabalho estes efeitos benéficos não foram observados.

6.5 CONCLUSÃO

Os alcaloides isoquinolínicos, quando utilizados de forma isolada, apresentaram resultados de desempenho zootécnico semelhantes ao programa com antibióticos e demonstraram efeitos positivos sobre as condenações de carcaça. Contudo, a associação dos alcaloides isoquinolínicos com os óleos essenciais não foi sinérgica, apresentando os piores resultados.

Portanto, os alcaloides isoquinolínicos podem ser categorizados como uma alternativa para rações livres de antibióticos para suínos em fase de crescimento e terminação, preservando os índices de desempenho, carcaça e minimizando as condenações sanitárias em nível de frigorífico.

6.6 REFERÊNCIAS

ALBERTON, G. C.; MORES, M. A. Z. Interpretação de lesões no abate como ferramenta de diagnóstico das doenças respiratórias dos suínos. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 36, n. Supl 1, p. 95–99, 2008.

ALLISON, J. R. D. et al. Immunization against gonadotropin-releasing factor (GnRF) in market gilts: Effect on growth and carcass parameters, and impact of immunization timing. **Research in Veterinary Science**, v. 136, p. 127–137, 2021.

BRASIL. **Atos do Poder Executivo**. Decreto nº 10.468, de 18 de agosto de 2020. Brasília, 2020.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Indicadores IBGE**: Estatística da Produção Pecuária (out.- dez. 2020). 2021.

BOROOJENI, F. G.; MÄNNER, K.; ZENTEK, J. The impacts of *Macleaya cordata* extract and naringin inclusion in post-weaning piglet diets on performance, nutrient digestibility and intestinal histomorphology. **Archives of Animal Nutrition**, v. 72, n. 3, p. 178–189, 2018.

CHATURVEDI, M. M. et al. Sanguinarine (Pseudochelerythrine) is a potent inhibitor of NF- κ B activation, I κ B α phosphorylation, and degradation. **The journal of biological chemistry**, v. 272, n. 48, p. 30129–30134, 1997.

CHEN, J. et al. Effects of natural dietary supplementation with *Macleaya cordata* extract containing sanguinarine on growth performance and gut health of early-weaned piglets. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 102, n. 6, p. 1666–1674, 2018.

CHEN, J. et al. Effects of dietary *Macleaya cordata* extract on growth performance, immune responses, antioxidant capacity, and intestinal development in weaned piglets. **Journal of Applied Animal Research**, v. 47, n. 1, p. 349–356, 2019.

CROAKER, A. et al. *Sanguinaria canadensis*: Traditional medicine, phytochemical composition, biological activities and current uses. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 9, p. 1–32, 2016.

CRONIN, G. M. et al. The effects of immuno- and surgical-castration on the behaviour

and consequently growth of group-housed, male finisher pigs. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 81, n. 2, p. 111–126, 2003.

DENCK, F. M.; HILGEMBERG, J. O.; LEHNEN, C. R. Uso de acidificantes em dietas para leitões em desmame e creche. **Archivos de Zootecnia**, v. 66, n. 256, p. 629–638, 2017.

DRŠATA, J.; ULRICHOVÁ, J.; WALTEROVÁ, D. Sanguinarine and chelerythrine as inhibitors of aromatic amino acid decarboxylase. **Journal of Enzyme Inhibition**, v. 10, n. 4, p. 231–237, 1996.

FERNANDES, R. et al. Aditivos fitogênicos na alimentação de frangos de corte: óleos essenciais e especiarias. **PubVet**, v. 9, n. 12, p. 526–535, 2015.

GUEDES, R. M. C. et al. Serologic follow-up of a repopulated swine herd after an outbreak of proliferative hemorrhagic enteropathy. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 66, n. 4, p. 258–263, 2002.

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

JIAO, Y.; UPADHAYA, S. D.; KIM, I. H. Effects of nucleotide supplementation to corn–soybean meal-based diet on growth performance, fecal microflora, and blood profiles of sows and performance of suckling piglets. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 99, n. 4, p. 754–763, 2019.

KANTAS, D. et al. The effect of a natural feed additive (*Macleaya cordata*), containing sanguinarine, on the performance and health status of weaning pigs. **Animal Science Journal**, v. 86, n. 1, p. 92–98, 2015.

KIM, H. B. et al. Microbial shifts in the swine distal gut in response to the treatment with antimicrobial growth promoter, tylosin. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 109, n. 38, p. 15485–15490, 2012.

KOSINA, P. et al. Sanguinarine and chelerythrine: Assessment of safety on pigs in ninety days feeding experiment. **Food and Chemical Toxicology**, v. 42, n. 1, p. 85–91, 2004.

KOSINA, P. et al. Phytochemical and antimicrobial characterization of *Macleaya*

cordata herb. **Fitoterapia**, v. 81, n. 8, p. 1006–1012, 2010.

KROLL, J. J. et al. Proliferative enteropathy : a global enteric disease of pigs caused by *Lawsonia intracellularis*. **Animal Health Research Reviews**, v. 6, n. 2, p. 173–197, 2005.

LENFELD, J. et al. Antiinflammatory activity of quaternary benzophenanthridine alkaloids from *Chelidonium majus*. **Journal of Medicinal Plant Research**, v. 43, n. 2, p. 161–165, 1981.

LI, Y. et al. Effects of *Macleaya cordata* extract on small intestinal morphology and gastrointestinal microbiota diversity of weaned pigs. **Livestock Science**, v. 237, n. March, p. 104040, 2020.

LOOFT, T. et al. In-feed antibiotic effects on the swine intestinal microbiome. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 109, n. 5, p. 1691–1696, 2012.

MARON, D. F.; SMITH, T. J. S.; NACHMAN, K. E. Restrictions on antimicrobial use in food animal production: An international regulatory and economic survey. **Globalization and Health**, v. 9, n. 1, 2013.

MCORIST, S. et al. Developed and resolving lesions in porcine proliferative enteropathy: Possible pathogenetic mechanisms. **Journal of Comparative Pathology**, v. 115, n. 1, p. 35–45, 1996.

NOWLAND, T. L. et al. Development and function of the intestinal microbiome and potential implications for pig production. **Animals**, v. 9, n. 3, p. 1–15, 2019.

RAWLING, M. D.; MERRIFIELD, D. L.; DAVIES, S. J. Preliminary assessment of dietary supplementation of Sangrovit® on red tilapia (*Oreochromis niloticus*) growth performance and health. **Aquaculture**, v. 294, n. 1–2, p. 118–122, 2009.

ROBERTS, M. F.; WINK, M. **ALKALOIDS: Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications**. New York: Margaret F. Roberts e Michael Wink, 1998.

SCHMELLER, T.; LATZ-BRÜNING, B.; WINK, M. Biochemical activities of berberine, palmatine and sanguinarine mediating chemical defence against microorganisms and herbivores. **Phytochemistry**, v. 44, n. 2, p. 257–266, 1997.

SILVA, C. A. DA; HOSHI, E. H.; SARUBBI, J. Tilmicosina nas rações de suínos em fases de crescimento e terminação. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 24, n. 1, p. 113, 2003.

SILVA, E. C. et al. Análise de condenações de carcaça ao abate de suínos em abatedouros frigoríficos brasileiros registrados no serviço brasileiro de inspeção federal entre 2012 e 2017. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 23, n. 3, p. 76–85, 2020.

SOLA-ORIOLO, D.; ROURA, E.; TORRALLARDONA, D. Feed preference in pigs: Effect of selected protein, fat, and fiber sources at different inclusion rates. **Journal of Animal Science**, v. 89, n. 10, p.3219-3227, 2011.

VIEIRA, S. L. et al. Performance of broilers fed diets supplemented with sanguinarine-like alkaloids and organic acids. **Journal of Applied Poultry Research**, v. 17, n. 1, p. 128–133, 2008.

WENK, C. Herbs and Botanicals as Feed Additives in Monogastric Animals. **Asian-australasian Journal of Animal Sciences**, v. 16, n. 2, p.282-289, 2003.

WINDISCH, W. et al. Use of phytogetic products as feed additives for swine and poultry. **Journal of Animal Science**, v. 86, n. 14, p.140–148, 2008.

YAN, L.; MENG, Q. W.; KIM, L. H. Effect of an herb extract mixture on growth performance, nutrient digestibility, blood characteristics, and fecal microbial shedding in weanling pigs. **Livestock Science**, v. 145, n. 1-3, p.189-195, 2012.

ZENG, Z.; ZHANG, S.; WANG, H.; PIAO, X. Essential oil and aromatic plants as feed additives in non-ruminant nutrition: a review. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 6, n. 1, p.7-17, 2015b.

ZOTTI, E.; SILVA, C. A.; BRIDI, A. M. Programas preventivos com antibióticos para suínos em fase de creche e efeitos no desempenho, características de carcaça e índices sanitários. **PUBVET**, v. 3, n. 9, 2009.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A produção de suínos sem o uso de antibióticos promotores de crescimento ou o seu uso de forma preventiva não é uma tarefa fácil de ser executada, uma vez que estas substâncias vêm acompanhando a cadeia suinícola por décadas, exercendo pressão de seleção em muitos tipos de patógenos, culminando em bactérias super-resistentes, além de alterar o microbioma intestinal dos animais, assim como o ambiente ao qual são alojados.

A classe dos fitogênicos, óleos essenciais e extratos vegetais, é uma alternativa promissora aos antibióticos promotores de crescimento devido a sua ampla gama de substâncias ativas com diversas atividades farmacológicas. Contudo o sucesso na produção de suíno não está ligado apenas com a substituição dos antibióticos por outras substâncias, mas também com boas técnicas de manejo e medidas de biosseguridade adequadas.