

MARIA ANTOANETE BRANDALIZE CARDOSO

**A UTILIZAÇÃO DA DROGA HALQUINOL[®] COMO PROMOTOR DE
CRESCIMENTO E COADJUVANTE NO CONTROLE DA
COCCIDIOSE**

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do título de Mestre em Ciências
Veterinárias, Curso de Pós-Graduação em
Ciências Veterinárias, Setor de Ciências Agrárias,
Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. José Sidney Flemming

CURITIBA
2000



PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa de Tese da Candidata ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área Produção Animal **MARIA ANTOANETE BRADALIZE** após a realização desse evento, exarou o seguinte Parecer:

- 1) A Tese, intitulada **“UTILIZAÇÃO DA DROGA HALQUINOL ® COMO PROMOTOR DE CRESCIMENTO E COADJUVANTE NO CONTROLE DA COCCIDIOSE EM FRANGOS DE CORTE”** foi considerada, por todos os Examinadores, como um louvável trabalho, encerrando resultados que representam importante progresso na área de sua pertinência.
- 2) A Candidata se houve muito bem durante a Defesa de Tese, respondendo a todas as questões que foram colocadas.

Assim, a Comissão Examinadora, ante os méritos demonstrados pela Candidata, atribuiu o conceito “ A ” concluindo que faz jus ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área de Produção Animal.

Curitiba, 07 de Janeiro de 2000.

Prof. Dr. JOSÉ SIDNEY FLEMMING
Presidente/Orientador

Prof. Dr. SYLVIO ANTONIO RIBEIRO DEGASPERI
Membro

Prof. Dr. SEBASTIÃO GONÇALVES FRANCO
Membro

A Comissão Examinadora, Abaixo Assinada, Aprova a Tese

**A UTILIZAÇÃO DA DROGA HALQUINOL® COMO PROMOTOR DE
CRESCIMENTO E COADJUVANTE NO CONTROLE DA COCCIDIOSE**

Elaborada por

MARIA ANTOANETE BRANDALIZE CARDOSO

Como requisito parcial para a obtenção do título de
Mestre em CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

Comissão Examinadora:

Orientador: Prof^o José Sidney Flemming

Curitiba, _____

Ao meu eterno amor
chamado PAULO
e ao meu amado filho
JOÃO VÍTOR

AGRADECIMENTOS

A Deus e a Nossa Senhora por terem dado-me o direito de viver e carregarem-me em seus braços nos momentos mais difíceis de minha vida.

Ao amigo e Prof. JOSÉ SIDNEY FLEMMING pela orientação precisa e segura ao longo destes últimos três anos de minha vida acadêmica, sem a qual este trabalho não seria possível.

Ao Prof. RONALDO FLEMMING pelo auxílio e apoio nos percalços do meu trabalho.

Ao Prof. METRY BACILA pelo exemplo de dedicação acadêmica.

Aos meus pais e irmãos pelo incentivo e apoio a mim dispensado neste período de minha vida.

Aos companheiros do Curso de Pós Graduação pelo carinho e companheirismo durante nossa convivência.

A SOLANGE MARIA RIBAS e a MARIA LUIZA S. BENATTO (*in memorium*) pelo exemplo de determinação, persistência, apoio e amizade durante todas as fases deste estudo.

Aos funcionários da Fazenda do Canguiri da Universidade Federal do Paraná e aos presidiários da Colônia Penal de Curitiba que sem medir esforços auxiliaram-me neste projeto

As seguintes instituições, cujo apoio permitiu a condução e conclusão de minhas atividades para a obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias:

Novartis Saúde Animal – em especial ao NORBERTO

Laboratórios Pfizer – Força Avícola, principalmente AO GEANKLEBER pelo apoio às minhas pesquisas

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, pela concessão da bolsa de mestrado.

À todos aqueles que não mencionei, mas de maneira direta ou não, contribuíram para a realização deste trabalho.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| I – INTRODUÇÃO | 01 |
| II – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 06 |
| 2.1 – PROMOTORES DE CRESCIMENTO | 06 |
| 2.2 – COCCIDIOSE | 08 |
| 2.3 – HALQUINOL | 13 |
| III – MATERIAL E MÉTODOS | 18 |
| 3.1 – EXPERIMENTO A – HALQUINOL COMO PROMOTOR DE CRESCIMENTO | 18 |
| 3.1.1 – Local | 18 |
| 3.1.2 – Instalações | 18 |
| 3.1.3 – Equipamentos | 19 |
| 3.1.4 – Animais | 19 |
| 3.1.5 – Alimentação | 20 |
| 3.1.6 – Tratamentos | 24 |
| 3.1.7 – Manejo | 25 |
| 3.1.8 – Metodologia | 27 |
| 3.1.9 – Delineamento Experimental | 28 |
| 3.2 – EXPERIMENTO B – HALQUINOL COMO COADJUVANTE NO CONTROLE DA COCCIDIOSE | 28 |
| 3.2.1 – Local | 28 |
| 3.2.2 – Instalações | 28 |
| 3.2.3 – Equipamentos | 29 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2.4 – Animais | 29 |
| 3.2.5 – Alimentação | 30 |
| 3.2.6 – Tratamentos | 31 |
| 3.2.7 – Manejo das Aves | 31 |
| 3.2.8 – Delineamento Experimental | 34 |
| IV – RESULTADOS E DISCUSSÃO | 35 |
| 4.1 – EXPERIEMTNO A – HALQUINOL COMO PROMOTOR DE CRESCIMENTO | 35 |
| 4.1.1 – Ganho de Peso e Conversão Alimentar | 36 |
| 4.1.2 – Viabilidade | 38 |
| 4.1.3 – Índice de Eficiência Produtiva (IEP) | 39 |
| 4.2 – EXPERIMENTO B – HALQUINOL COMO COADJUVANTE NO CONTROLE DA COCCIDIOSE | 41 |
| 4.2.1 – Score de Lesões | 41 |
| V – CONCLUSÕES | 44 |
| RESUMO | 45 |
| ABSTRACT | 46 |
| ANEXOS | 47 |
| REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA | 52 |

I - INTRODUÇÃO

A avicultura nas últimas décadas apresentou um significativo aumento de produção com grandes investimentos em tecnologia e genética. O potencial de produção de proteína animal a baixo custo praticamente dobrou nos últimos anos. O Brasil face a sua vocação agropecuária e com grandes extensões territoriais desponta como um grande polo produtor de aves e, atualmente constitui-se em um dos mais importantes setores produtivos caracterizado por grandes avanços tecnológicos em genética, manejo, marketing controle e prevenção de doenças.

BRANDALIZE (1992), classifica este setor como um dos principais segmentos transformadores de cereais e subprodutos agrícolas em proteína animal de alta qualidade, com um baixo custo e grande produtividade, através de seus principais produtos: frangos e ovos.

Segundo levantamento realizado pela APINCO, nos últimos dez anos, a exportação de carne de frango teve um aumento significativo, passando de 224.652 ton./ano para 470.000 ton./ano, representando 47,79%. O consumo *per capita* anual de carne de frango, no Brasil, passou de 10.3 Kg para 23.3 Kg sendo que houve uma diminuição em torno de 14.7% do consumo de carne bovina e 3,82% de carne suína. Este aumento é atribuído a uma diminuição do custo de produção da carne de frango e para isto foi necessário um conjunto de ações onde procurou-se melhorar o potencial genético das aves assim como aprimorar as técnicas de produção e pesquisar fontes alimentícias de alta qualidade e baixo custo. Esta

melhora do potencial genético nos permitiu obter linhagens altamente produtivas porém muito mais sensíveis a fatores estressantes.

Na área da nutrição animal, as pesquisas conduzidas desde a década de 1940 demonstraram que o uso de doses mínimas de antimicrobianos melhorava a eficiência produtiva dos animais domésticos principalmente aves e suínos. Esta suplementação com o passar do tempo foi aprimorada criando-se conceitos básicos para o uso de promotores de crescimentos (drogas antimicrobianas e/ou moderadoras do crescimento microbiano) e que estão devidamente regulamentadas na maioria dos países através de organismos de saúde pública como por exemplo a FDA americana (Federal Drug Administration). Hoje o uso de promotores de crescimento é prática normal na maioria dos países e faz-se necessário adicionarmos algumas substâncias que exacerbem o potencial genético dos animais: as drogas utilizadas como promotores de crescimento são os antibióticos¹ e antimicrobianos².

Segundo JUKES (In SWICK, R.A .,1996), em 1949, a utilização de baixos níveis de clortetraciclina nas rações de aves e suínos promoviam uma melhora de ganho de peso e no crescimento. Hoje, mais de 50% do total de antibióticos produzidos são usados na alimentação animal.

¹ Antibióticos são metabólitos naturais de fungos que inibem o crescimento das bactérias (SWICK.R.A 1996)

²Antimicrobianos se refere a produtos químicos sintetizados que inibem microorganismos (SWICK. R.A .,1996)

Vários relatos na literatura citados em SWICK, R.A. (1996) indicam que níveis sub-terapêuticos de antibióticos e antimicrobianos resultam em:

- a) supressão de bactérias responsáveis por infecções indesejáveis;
- b) redução da produção de toxinas da microflora, depressoras do crescimento;
- c) diminuição da utilização de nutrientes pela microflora, aumentando a disponibilidade para o animal;
- d) aumento da produção de vitaminas e outros nutrientes pela microflora;
- e) diminuição da produção de amônia no intestino com redução do volume das células da mucosa e menor consumo de energia pelo animal;
- f) menor estresse imunológico resultando na transferência da síntese de proteína para o músculo desviando da produção de anticorpos.
- g) Os antibióticos, apesar de largamente utilizados, possuem fatores negativos à sua utilização que é a possível produção de resistência a algumas cepas bacterianas além de resíduos em órgãos e tecidos das aves tratadas. Esta resistência pode causar a inviabilidade da droga para uso terapêutico.

WOULKE (1992), considerando a semelhança da microbiota intestinal dos animais homeotérmicos, o uso indiscriminado de drogas melhoradoras do desempenho é potencialmente capaz de promover o aparecimento de infecções por bactérias resistentes. Estes organismos podem ser transmitidos ao homem e complicar a terapêutica de infecções bacterianas, tendo considerável importância em saúde pública.

Visando encontrar drogas que realizem o desempenho de promotor de crescimento, sem causar problemas de resistência bacteriana e que atenda as normas da FDA e outros organismos envolvidos com a saúde pública, e ainda face a crescente proibição do uso de antibióticos é que novas pesquisas se fazem necessárias com o intuito de desenvolver novos produtos que possam ser utilizadas como promotores de crescimento.

Outro fator importante na avicultura industrial, é o desenvolvimento de técnicas e ou ações que diminuam a incidência de doenças no plantel avícola, neutralizando ou amenizando com isto, os efeitos prejudiciais do referido problema. É fundamental na maioria das vezes o uso de antimicrobianos: pois as medidas higiênico-sanitárias tomadas na criação de frangos de corte, fazem com que muitas doenças consigam exarcerbar-se, na maioria das vezes, somente na sua forma sub-clínica causando prejuízos financeiros inevitáveis.

Uma das principais fontes de perdas econômicas atuais, na avicultura é a coccidiose³ que é uma doença que, em função da espécie infectante e das medidas preventivas para seu controle, pode apresentar-se de maneira sub-clínica. Seus efeitos promovem uma debilidade geral do lote que serão observados somente na hora do abate, não sendo possível mais nenhuma ação para reverter o prejuízo.

³ Coccidiose: Infecção causada por parasitas unicelulares, animais do subreino *Protozoa* e filo *Apicomplexa*

O objetivo do presente trabalho foi verificar a eficiência de uma droga que possa ter ação de promotor de crescimento e a possibilidade de apresentar uma ação inibitória sobre a coccidiose.

A droga utilizada foi o halquinol⁴ e, buscou-se verificar a sua eficiência como promotor de crescimento em frangos de corte; assim como a sua ação coadjuvante no controle de coccidiose, tendo em vista que trabalhos nesta linha de pesquisa praticamente são inexistentes e que a droga apresenta ação antiprotozoários.

⁴ Halquinol: substância derivada da 8-hidroxiquinolina, composta por 57-74% 5,7-Dicloro-8-quinolina, 23-40%.

II - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. PROMOTORES DE CRESCIMENTO

Os animais homeotérmicos, logo após ao seu nascimento, apresentam seu trato intestinal colonizado por uma determinada quantidade de microorganismos formando-se assim uma microbiota normal do aparelho digestivo.

Segundo CANALLI (1992), muitas bactérias da microbiota intestinal têm afinidade pelos aminoácidos livres no intestino delgado, decorrentes da digestão das proteínas da dieta, ocorrendo maior demanda principalmente de aminoácidos essenciais e limitantes; aumentando a sua demanda e espoliando o animal. Entre outros fatores prejudiciais certos tipos de bactérias, produzem a cadaverina e aminas tóxicas, que são irritantes da parede intestinal.

MILES *et al* In CANALLI (1992) relatam que os microorganismos intestinais também aumentam a necessidade de nutrientes pelo hospedeiro, por aumentarem a frequência de reposição da mucosa intestinal e por competirem com o hospedeiro por uma porção de proteína e energia da dieta.

Na presença de fatores estressantes como deficiências de manejo, de instalações ou ainda presença de doenças no plantel, esta microbiota pode se alterar ocorrendo um desequilíbrio entre as densidades populacionais da mesma. Este, promove a prevalência de certos microrganismos que muitas vezes poderão utilizar de maneira exacerbada os nutrientes fornecidos as aves.

Visando controlar o crescimento e a proliferação destes microorganismos utiliza-se os promotores de crescimento.

Segundo o Ministério da Agricultura que oficialmente regulamenta a inspeção e a fiscalização dos produtos destinados a alimentação animal (Decreto n.º 76.986, de 06 de janeiro de 1976) ADITIVO define-se em seu artigo 4º, item VII, como “toda substância intencionalmente adicionada ao alimento, com finalidade de conservar, intensificar ou modificar suas propriedades, desde que não prejudique seu valor nutritivo, como os antibióticos, corantes, conservadores, antioxidantes e outros”.

Como a sociedade moderna, exige cada vez mais controle e segurança na utilização de drogas incrementadoras da produção, os países da Comunidade Comum Européia (CEE) decidiram, a partir de 1976, regulamentar o uso de promotores de crescimento.

Para a Europa, um produto aprovado como promotor de crescimento deve preencher requisitos como:

- a) melhorar a performance animal de forma eficiente e econômica;
- b) inexistir aplicação terapêutica em medicina humana e veterinária;
- c) não deve criar resistência cruzada a outros agentes antimicrobianos;
- d) não deve estar envolvido em transferência de resistência;
- e) absorção intestinal nula ou muito pequena, com imediata excreção.
- f) não alterar significativamente a microbiota eutrófica.
- g) não deve ser mutagênico ou carcinogênico;

- h) deve ser biodegradável e não contribuir para a contaminação ambiental;
- i) deve ser atóxico para os animais e seres humanos. (Mota 1996)

Assim, o aditivo utilizado como promotor de crescimento, deve atender às exigências atuais, melhorar a performance dos animais e antes de tudo, ser um produto de utilização segura e eficaz .

2.2 – COCCIDIOSE

CONWAY e McKENZIE (1991) classificam as coccídias como parasitas unicelulares pertencentes ao sub-reino Protozoa do phylum Apicomplexa. Determinam ainda que a infecção causada por coccídias em número suficientes para produzir manifestações clínicas da doença, é chamada de coccidiose. Uma infecção leve que não resulta em efeitos clínicos demonstráveis é referida como coccidiase.

As espécies de coccídias envolvidas em aves pertencem ao gênero *Eimeria*, são principalmente: *E. acervulina*, *E. brunetti*, *E. maxima*, *E. mitis*, *E. necatrix*, *E. praecox* e *E. tenella*.

A infecção ocorre quando uma ave suscetível ingere um oocisto esporulado do seu meio ambiente. O oocisto esporulado contém quatro esporocistos. Cada esporocisto contém dois esporozoítos. Os esporozoítos são liberados no trato digestivo das aves por ação mecânica e bioquímica. Os esporozoítos liberados invadem as células epiteliais em zona específica do intestino ou ceco, dependendo

da espécie envolvida. Após entrarem na célula hospedeira, os esporozoítos transformam-se de 12 a 48 horas num estágio chamado trofozoíto. O trofozoíto começa a aumentar e o núcleo do parasita divide-se por um processo de divisão múltipla assexuada conhecida como esquizogonia. Neste ponto o estágio do parasita chama-se esquizonte. Os pequenos estágios parasitários formados dentro do esquizonte são chamados merozoítos. O esquizonte rompe-se quando maduro liberando os merozoítos. A maioria destes merozoítos invadem outras células para repetir o processo de desenvolvimento através dos estágios trofozoítos e esquizogônios. Os merozoítos do segundo ciclo de esquizogonia, penetram novamente nas células epiteliais do hospedeiro. Alguns ou todos podem ir através de um terceiro ciclo de esquizogonia, dependendo da espécie, antes da formação dos gametócitos machos (microgametócitos) ou fêmeas (macrogametócitos). O gametócito macho amadurece e rompe-se liberando microgametas biflagelados. O macrogametócito cresce e forma um macrogameta que será fertilizado por um microgameta transformando-se em um zigoto, denominado oocisto imaturo. Quando o oocisto transforma-se em maduro, rompe a célula hospedeira e é liberado pelas fezes para o meio ambiente.

No Brasil, segundo vários estudos, a maioria das coccidioses ou coccidíases ocorre ingestão isolada ou em conjunto de oocistos esporulados de *E. acervulina*, *E. maxima* e *E. tenella* e apesar das técnicas de produção sofisticadas e dos medicamentos avançados disponíveis à indústria avícola, a existência de oocistos na cama dos aviários é extensa. .

Segundo WHITEMAN e BICKFORD (1983), os sinais clínicos da doença depende da espécie de coccidiose. As espécies mais patogênicas produzem freqüentemente diarreia que pode ser mucosa ou sanguinolenta. A diarreia geralmente se acompanha por desidratação. Estes sinais são seguidos pela presença de plumas eriçadas, anemia, debilidade, apatia, retração da cabeça e pescoço, assim como sonolência.

ANDRIGUETTO, *et al* (1986) afirma que as drogas utilizadas contra coccidiose, quanto à sua ação, pertencem a dois grupos: os coccidicidas ou coccidiostáticos de ação drástica e os coccidiostáticos propriamente ditos. Os primeiros, dada sua múltipla ação sobre as várias fases do desenvolvimento das eimerias, não permitem que a coccidiose se instale, sendo que os coccidiostáticos permitem uma leve infestação.

Conforme McDOUGALD (1984), a maioria dos anticoccidianos tem as duas propriedades. Sua ação pode ser coccidicida ou coccidiostático, dependendo da espécie de coccidia, da duração da exposição e da dose da droga.

Quando se descobriram as drogas antococcidianas, os produtores avícolas estavam interessados no tratamento das infecções clínicas e as espécies geralmente reconhecidas eram *E. tenella* e *E. necatrix* porque estas espécies causam perda de sangue e se vêem facilmente. Muitas das primeiras drogas atuavam somente sobre estas espécies e algumas somente sobre a *E. tenella*. A medida que a indústria avícola se desenvolveu, reconheceu-se a importância das demais espécies e intensificou-se a busca de drogas para este controle. Em geral,

as drogas disponíveis nas décadas de 40 e 50 tinham atividade somente sobre a *E. tenella* e às vezes sobre a *E. necatrix*. Em 1960, surgiram drogas para o controle da *E. maxima* e no final da década de 60 e início de 70, para o controle da *E. acervulina* e *E. brunetti*. É interessante notar que a nicarbazina, que se comercializou a primeira vez em 1955, é uma droga com maior espectro de atividade e eficiente até os dias de hoje.

Atualmente existem diferentes drogas no mercado com diferentes modo de ação e eficiência. Segundo sua ação, em geral, consideramos os ionóforos e a nicarbazina como coccidicida e as quinolonas como coccidiostáticos. Outras drogas caem entre estes dois extremos (tabela 1).

TABELA 1 – Relação Drogas Anticoccidianas

| DROGA | COMENTÁRIOS |
|--|--|
| Sulfanilamida | Foram as primeiras drogas conhecidas com atividade anticoccidiana. Sua utilização é limitada devido a sua toxicidade, efeitos secundários e, em parte por seu espectro de ação (São fracas contra <i>E. tenella</i>) |
| Arsenicais | Drogas como a roxarsone, foram utilizadas como coccidiostáticos contra a <i>E. tenella</i> . |
| Nicarbazina | Início de sua utilização foi em 1955. Possui amplo espectro de atividade, ação coccidicida e aparecimento tardio de resistência à droga. Como desvantagem tem-se sua alta toxicidade |
| Furazolidona e outros nitrofuranos | Início ao fim da década de 50. Sua ação é moderadamente efetiva mas tem uma ação limitada contra algumas espécies de eimeria. Geralmente utiliza-se como agente antibacteriano. |
| Amprólio | Início de utilização em 1961. Inibe a utilização de tiamina pelo parasita. É solúvel em água |
| Decoquinato, outras Quinolonas e piridonas | Introduzidas no mercado no final da década de 60. Possuíam excelente espectro de ação e segurança porém, promoveram resistência em 6 meses de uso. |
| Robenidina | Início de utilização em 1970. Tem boa atividade contra todas as espécies importantes, é muito segura e bem tolerada pelo frango porém desenvolveu resistência em dois anos de uso. É utilizada em países onde a resistência não tem sido problema. |
| Halofuginona | Amplo espectro de ação, utilizada em programas do tipo dual. Induz resistência |
| Ionóforos (Monensina, Lasalocid, Salinomycin, Narasina e Maduramicina) | A palavra ionóforo significa “levar íons” e no que consiste a ação destas drogas de ajudar íons importantes como o sódio e o potássio a passar pelas membranas celulares. Isto rompe o equilíbrio dentro das células e causa um consumo de energia para corrigir o desequilíbrio. Aparentemente este desequilíbrio causa mais danos às coccídias que aos frangos, e por tanto os parasitas gastam sua energia para corrigir o desequilíbrio e não para a reprodução vindo a morrer. Apresentam desenvolvimento lento de resistência e auxiliam no controle de bactérias Gram positivas (<i>Clostridium sp</i>) auxiliando no controle de enterite necrótica São utilizados como promotores de crescimento em suínos |

Fonte: La Coccidiosis y su Control - American Cyanamid Company

Antes dos anos 80 a estratégia principal da indústria de frangos para controlar a coccidiose era “medicação única”, quer dizer, um único tipo de coccidiostático para controle da coccidiose. Atualmente utiliza-se programas duais onde procura-se envolver duas drogas para este fim.

O grande problema do controle da coccidiose é a necessidade constante de monitorização da doença em nível de campo pois algumas drogas utilizadas para seu controle podem promover, através de mutações genéticas, a resistência do protozoário. Outro fator é o custo deste controle medicamentoso pois em determinadas fases de vida da ave, seu uso faz-se constante.

2.3 – HALQUINOL

Halquinol é uma mistura controlada do clorado 8-hidroxiquinolina. Sendo um agente antimicrobiano não antibiótico que demonstra um alto nível de atividade contra uma extensa gama de bactérias (tanto Gram positivo quanto Gram negativo) e fungos, bem como sobre certos protozoários, em suínos e aves (HALL R.T, 1998).

A hidroxiquinolina, que é também conhecida como oxina e hidroxibenzopyridine, possui grande utilização na indústria. Alguns derivados da 8-hidroxiquinolina, têm importantes papéis como: preservativos de madeira, tecido, cosméticos e tabaco.

Na área médica, a halogenação da 8-hidroxiquinolina, têm aumentado a atividade antimicrobiana de derivados de cloro e iodo. Sendo usado no tratamento tópico de infecções por fungos dermatófitos e também para candidíase⁵ intestinal.

Segundo KHAN (1996), a 8-hidroxiquinolina é uma droga quelante de metais e seus efeitos podem ser antibacteriana, antifúngica, antialgas,

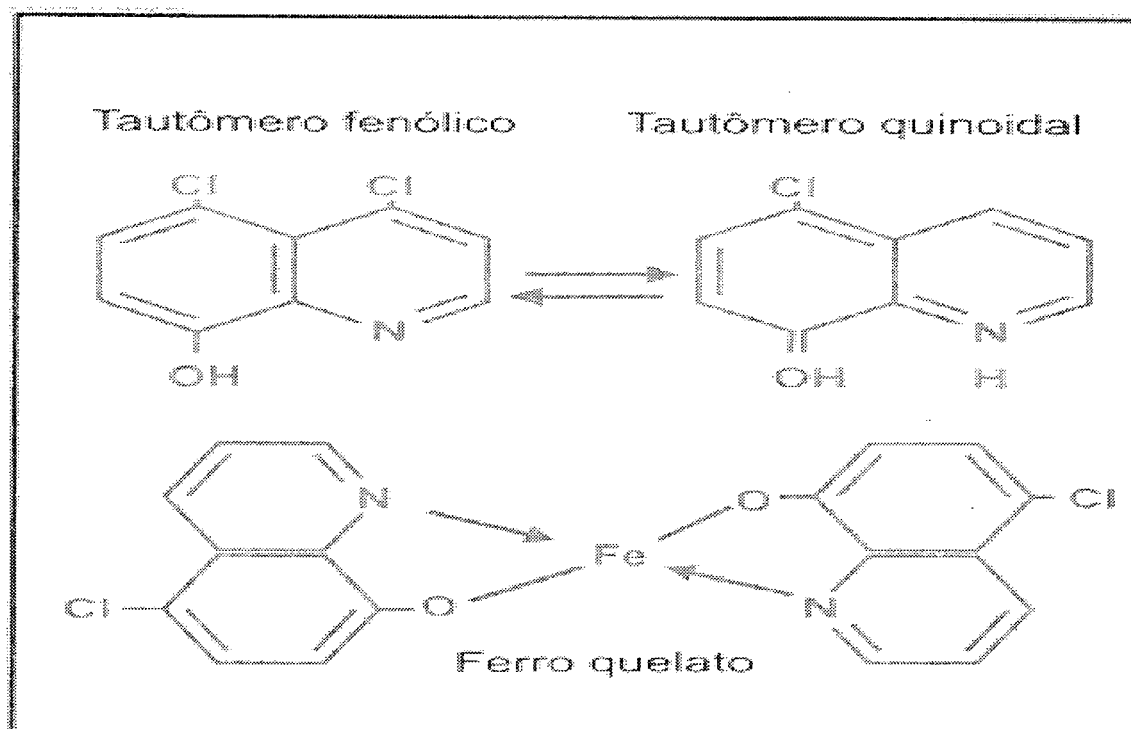
⁵ Candidíase: Infecção causada pela levedura do gênero *Candida*

antiprotozoários, inseticida e antiviral. O mesmo autor testou vinte e um derivados da 8-hidroxiquinolina frente a onze bactérias Gram positivo, dezoito bactérias Gram negativo, dezoito fungos, incluindo nove dermatófitos, sete fungos filamentosos e duas espécies de *Candida*. Como resultado, o autor comprovou que halogenação da 8-hidroxiquinolina com derivados de cloro e iodo, têm aumentado a sua atividade antimicrobiana.

NAGAR (1990), determinou a atividade microbiológica de ligas compostas por 8-hidroxiquinolina e íons de metais Cu, Zn, Co e Ni, frente a bactérias do gênero *S. aureus*, *E. coli*, e fungos do gênero *A. niger*, *A. nidulense* e *P. citrinum*. Como resultado, observou que em geral, a atividade antimicrobiana da 8-hidroxiquinolina, quando quelada por íons metais, é intensificada.

Segundo HALL R.T (1998), os efeitos antimicrobianos dos derivados da hidroxiquinolina aparecem devido a sua capacidade de quelatar íons metálicos, particularmente ferro, cobre e zinco.

O complexo 2:1 mostrado na figura 1 se dissocia intracelularmente, formando um equilíbrio com a forma iônica ativa 1:1. Esta forma, não é capaz de penetrar nas membranas celulares e, conseqüentemente, formam um excesso de íons metálicos extracelulares, favorecendo a forma iônica, que é menos fungistático. As oxinas halogenadas, como o halquinol, são mais lipofílicas e podem penetrar nas paredes celulares em uma forma não complexada, e daí agir intracelularmente para complexar metais essenciais.



KAUL e LEWIS (1965), comprovaram que o halquinol apresenta maior afinidade por lipídios e maior facilidade de penetração na parede microbiana que às outras oxinas. Desta forma, formam quelatos somente no meio intracelular, o qual proporciona um pH ideal para esta reação. Estes quelatos tornam indisponíveis os íons metálicos que ativam processos enzimáticos essenciais à reprodução bacteriana.

Segundo Manual Técnico da droga ROXOLIN®⁶, estudos realizados com o halquinol demonstraram que este produto, sendo uma oxina halogenada, não forma quelatos com os íons metálicos das células do hospedeiro, quando utilizado nas doses recomendadas.

⁶ ROXOLIN®: Composição quimicamente definida de três derivados da 8-hidroxiquinolina

Quanto ao mecanismo de ação do halquinol, este possui ação inibitória sobre a musculatura lisa do trato gastrointestinal, reduzindo a velocidade da passagem dos alimentos, permitindo assim, uma melhor absorção dos nutrientes contidos na ração. Estudos citados no Manual Técnico do STAQUINOL⁷, o halquinol administrado oralmente age no lúmen do trato intestinal para reduzir a atividade espontânea do músculo liso. Quando fornecido à ratos e camundongos ocorre uma evidente redução na atividade peristáltica. Estes dados, sugerem uma ação direta do halquinol sobre a mucosa dentro do lúmen intestinal. In vitro, o halquinol reduziu o tônus espontâneo e a atividade peristáltica de íleos isolados de cobaias. A tabela 2 mostra os efeitos farmacológicos do halquinol.

TABELA 2 – Efeitos Farmacológicos do Halquinol

| SISTEMA/ÓRGÃO/ESPÉCIE | EFEITOS | DOSAGEN |
|--|---|----------------------|
| Reto abdominal isolado/ sapo | Nenhum efeito | Até 0.1mg/ml |
| Nervo Frênico-diafragma/rato | Nenhum efeito | Até 0.1mg/ml |
| Nervo Ciático-gastrocnêmio / gato | Nenhum efeito | Até 3 mg/Kg |
| Íleo isolado/ Porco da Índia | Inibição da peristaltia | Até 2 mg/62ml |
| Membrana Nictitante/ gato | Nenhum efeito | Até 5mg/Kg |
| Pressão Sangüínea / gato | Redução da acetilcolina | Até 5mg/Kg |
| Tempo de trânsito do alimento / camundongo | Nenhum efeito após administração intra-peritoneal | Dose não determinada |
| Tempo de trânsito do alimento / roedores | Aumento significativo após administração oral | 5g/animal |

Fonte : Manual Técnico Staquinol TM

⁷ STAQUINOL®: Mistura controlada do clorado 8-hidroxiquinolina

TRABUCCHI (1964), realizou experimentos detectando doses para toxicidade oral aguda em camundongos e ratos e obteve como resultado a DL 50⁸ igual a 2500mg/Kg PV⁹ e 700 mg Kg PV respectivamente. Como toxicidade crônica, ele testou a droga em cães, ratos, coelhos, suínos e aves e não obteve sinais de intoxicação (Tabela 3).

TABELA 3 – Toxidade Crônica

| ESPECIE | DOSE | DURAÇÃO DO TRATAMENTO | SINAIS DE INTOXICAÇÃO |
|---------|-------------|-----------------------|-----------------------|
| CAO | 60 mg/Kg PV | 90 dias | Nenhum |
| RATO | 100mg/Kg PV | 730 dias | Nenhum |
| COELHO | 300mg/Kg PV | 7 dias | Nenhum |
| SUÍNOS | 1800 PPM | 7 dias | Nenhum |
| AVES | 600 ppm | 63 dias | Nenhum |
| | 60 ppm | 273 dias | |

ppm: partes por milhão

Fonte: Manual Técnico Staquinol™

O Manual Técnico do ROXOLIN 60® cita que a droga halquinol possui pequena absorção no trato gastrointestinal sendo esta de nenhuma significância fisiológica ou farmacológica, sendo excretado principalmente via fezes. Em relação ao desenvolvimento de resistência, devido ao halquinol ser um composto não antibiótico, apresenta possibilidades reduzidas de desenvolvimento de resistência.

⁸ DL 50: Dose do princípio ativo capaz de matar 50% dos animais inoculados.

⁹ PV: Peso Vivo

III - MATERIAL E MÉTODOS

3.1 – EXPERIMENTO A – HALQUINOL COMO PROMOTOR DE CRESCIMENTO

3.1.1 – Local

A fim de determinar a eficiência da droga halquinol como promotor de crescimento, realizou-se um teste a campo, com frangos de corte. O experimento foi realizado no aviário experimental da Fazenda do Canguiri pertencente ao Setor da Universidade Federal do Paraná, no período de 02 de setembro a 12 de outubro de 1997.

3.1.2 – Instalações

O aviário utilizado apresentava as seguintes características:

a) Construção em alvenaria com telhado de duas águas em telhas francesas, posicionado no sentido leste-oeste com área construída de 472,68 m² (7,8 x 60,6 m) sendo o pé direito de 3,0 m com paredes laterais de alvenaria 40 cm de altura sendo o restante de tela galvanizada malha 5 cm e cortina de polietileno cor amarela.

b) O aviário era externamente gramado e apresentava internamente piso de concreto subdividido em dois lados sendo a área central denominada área de serviço de 23,4m² (7,8 x 3,0m²). O lado A apresentava 16 box de 10,08m² (3,15 x 3,20m²) separados, em duas fileiras, por um corredor de 1,5m de largura. O lado B

possuía 20 box com as mesmas dimensões e disposições do lado A . Os boxes eram separados por tela de malha com 5 cm e 1,5 m de altura

3.1.3 – Equipamentos

Foram utilizados os seguintes equipamentos, calculados de acordo com as normas preconizadas para o numero de aves a serem utilizadas no experimento:

- a) 72 bebedouros iniciais tipo copo-de-pressão com capacidade de 2 L de água
- b) 72 bebedouros pendulares
- c) 72 comedouros iniciais tipo bandeja medindo 30 x 60 x 0,5 cm
- d) 72 comedouros tubulares
- e) 72 Folhas de eucatex 0,60 x 2,75 cm
- f) 36 campânulas infra-vermelha com capacidade de 1/150 aves
- g) 01 balança manual com capacidade de pesar 50 Kg subdividida em 100g
- h) 01 balança digital com capacidade de pesar 500gr subdividida em 1g
- i) 01 carrinho-de-mão
- j) 36 Ppanchetas
- k) cama utilizada: maravalha de pinho com altura média de 10 cm.

3.1.4 – Animais

Foram alojadas 2.880 aves do tipo corte com um dia de idade, provenientes de matrizes de 35 semanas de idade, sendo 1.476 machos com peso médio de 50,50g e; 1.476 fêmeas com peso médio de 43,16g adquiridos no comércio de

pintos de um dia. As aves foram distribuídas ao acaso nos boxes sendo 40 machos e 40 fêmeas em cada box. Os tratamentos foram sorteados posteriormente ao acaso.

3.1.5 – Alimentação

As rações utilizadas para os seis tratamentos foram elaboradas na fábrica de rações da própria fazenda. Suas fórmulas baseavam-se nas formulações comerciais diferenciando somente na quantidade e presença ou não de determinados aditivos. (Tabelas 4, 5 e 6)

TABELA 4 : Ração Inicial (do início aos 18 idas de idade)

| INGREDIENTE/ TRATAMENTO | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 |
|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| MILHO MOÍDO | 253 | 253 | 253 | 253 | 253 | 253 |
| FARELO DE SOJA | 205 | 205 | 205 | 205 | 205 | 205 |
| GORDURA VEGETAL | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| SAL COMUM | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| CALCÁREO | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 |
| FOSFATO BICÁLCICO | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| FUBÁ | 2.200 | 2.175 | 2.174 | 2.162 | 2.162 | 2.187 |
| PREMIX VITAMINAS | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 |
| PREMIX MINERAIS | 0.250 | 0.250 | 0.250 | 0.250 | 0.250 | 0.250 |
| DL- METIONINA | 1.300 | 1.300 | 1.300 | 1.300 | 1.300 | 1.300 |
| L-LISINA | 0.300 | 0.300 | 0.300 | 0.300 | 0.300 | 0.300 |
| COLINA 60% | 0.200 | 0.200 | 0.200 | 0.200 | 0.200 | 0.200 |
| OLAQUINDOX | - | - | - | - | 0.025 | - |
| AVILAMICINA – SURMAX ® | - | - | 0.013 | 0.013 | 0.013 | 0.013 |
| HALQUINOL – ROXOLIN 60 ® | - | 0.025 | 0.013 | 0.025 | - | - |
| MADURAMICINA – CYGRO ® | 0.250 | 0.250 | 0.250 | 0.250 | 0.250 | 0.250 |
| TOTAL | 500,0 | 500,0 | 500,0 | 500,0 | 500,0 | 500,0 |

Dados em Kg

TABELA 5 : Ração de Crescimento (dos 19 dias aos 35 dias de idade)

| INGREDIENTE/ TRATAMENTO | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 |
|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| MILHO MOÍDO | 298 | 298 | 298 | 298 | 298 | 298 |
| FARELO DE SOJA | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 |
| FARELO DE CARNE | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| GORDURA VEGETAL | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| SAL COMUM | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| CALCÁREO | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| FOSFATO BICÁLCICO | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| FUBÁ | 2.650 | 2.625 | 2.624 | 2.622 | 2.387 | 2.637 |
| PREMIX VITAMINAS | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 |
| PREMIX MINERAIS | 0.250 | 0.250 | 0.250 | 0.250 | 0.250 | 0.250 |
| DL-METIONINA | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 |
| L-LISINA | 0.150 | 0.150 | 0.150 | 0.150 | 0.150 | 0.150 |
| COLINA 60% | 0.200 | 0.200 | 0.200 | 0.200 | 0.200 | 0.200 |
| OLAQUINDOX | - | - | - | - | 0.250 | - |
| AVIAMICINA – SURMAX® | - | - | 0.013 | 0.013 | 0.013 | 0.013 |
| HALQUINOL – ROXOLIN 60® | - | 0.025 | 0.013 | 0.015 | - | - |
| MADURAMICINA – CYGRO® | 0.250 | 0.250 | 0.250 | 0.250 | 0.250 | 0.250 |
| TOTAL | 500,0 | 500,0 | 500,0 | 500,0 | 500,0 | 500,0 |

Dados em Kg

TABELA 6 : Ração Final (dos 36 dias ao abate com 42 dias).

| INGREDIENTE / TRATAMENTO | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 |
|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| MILHO MOÍDO | 296 | 296 | 296 | 296 | 296 | 296 |
| FARELO DE SOJA | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 |
| FARELO DE CARNE | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| GORDURA VEGETAL | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| SAL COMUM | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| CALCÁREO | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| FOSFATO BICÁLCICO | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| FUBÁ | 2.650 | 2.625 | 2.624 | 2.622 | 2.612 | 2.637 |
| PREMIX VITAMINAS | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 | 0.500 |
| PREMIX MINERAIS | 0.250 | 0.250 | 0.250 | 0.250 | 0.250 | 0.250 |
| DL-METIONINA | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 |
| L-LISINA | 0.150 | 0.150 | 0.150 | 0.150 | 0.150 | 0.150 |
| COLINA | 0.200 | 0.200 | 0.200 | 0.200 | 0.200 | 0.200 |
| OLAQUINDOX | - | - | - | - | 0.025 | - |
| AVILOSINA – SURMAX ® | - | - | 0.013 | 0.013 | 0.013 | 0.013 |
| HALQUINOL – ROXOLIN 60 ® | - | 0.025 | 0.013 | 0.015 | - | - |
| MADURAMICINA –CYGRO® | 0.250 | 0.250 | 0.250 | 0.250 | 0.250 | 0.250 |
| TOTAL | 500,0 | 500,0 | 500,0 | 500,0 | 500,0 | 500,0 |

Dados em Kg

Basicamente as rações constituíam-se de farelo de soja e milho, suplementadas com premix de vitaminas e minerais.

Os níveis nutricionais das rações foram calculadas de acordo com os valores nutricionais das matérias-primas, fornecidos por ANDRIGUETTO et al (1996).

- a) **Fase Inicial** - Ração Inicial (ACI): Administrada de 1 a 18 dias de idade
- b) **Fase de Crescimento** - Ração de Crescimento (ACII) : administrada de 19 a 35 dias de idade.
- c) **Fase Final** - Rações Final (ACIII): administrada de 35 a 42 dias

3.1.6 – Tratamentos

Foram testados diferentes níveis da droga halquinol comparativamente a outras drogas comercialmente utilizadas como promotores de crescimento, sendo entre elas o olaquinox e a avilamicina .

Os tratamentos possuíam as seguintes dosagens das referidas drogas:

Tratamento 1 (T1) : Grupo controle. Não sofreu a adição de drogas em nenhuma das fases.

Tratamento 2 (T2) : halquinol 30 mg/ton. de ração nas três fases de vida das aves.

Tratamento 3 (T3) : avilamicina 2,6g/ton de ração acrescida de 15,6 mg de halquinol /ton. de ração nas 3 fases.

Tratamento 4 (T4) : avilamicina 2,6g /ton. de ração nas três fases, acrescida de halquinol 30 mg/ton. de ração na fase inicial e 15,6 mg/ton. de ração nas fases crescimento e final .

Tratamento 5 (T5) : 50 g/ton. de ração de olaquinox acrescido de 2,6g/ton de ração de avilamicina nas três fases.

Tratamento 6 (T6) : avilamicina 2,6g/ton) de ração nas três fases de vida das aves.

As dosagens dos tratamentos foram estabelecidas de acordo com as recomendações fornecidas pelos fabricantes das drogas utilizadas no teste.

3.1.7 – Manejo

Antes das aves serem alojadas, realizou-se a distribuição ao acaso dos tratamentos entre os boxes sendo seis repetições ou box por tratamento. As aves foram alojadas em boxes onde havia um círculo de proteção de aproximadamente 2 metros de diâmetro, formado por duas folhas de laminado de madeira fixadas por grampos de madeira. Cada círculo possuía dois bebedouros do tipo infantil, dois comedouros do tipo bandeja e uma campânula.

Este círculo tinha por finalidade conter os animais protegendo-os de predadores e correntes de ar além de auxiliar na manutenção da temperatura ambiente, em torno de 35°C. Os círculos foram sendo abertos conforme o crescimento da ave. Aos 7 dias de idade, os mesmos foram totalmente abertos deixando as folhas de laminado de madeira somente nos cantos para evitar o

amontoamento das aves. A ventilação do galpão bem como a temperatura foram mantidas constante entre 25° e 30°C devido ao controle da fonte de calor e ao manejo de cortinas.

Durante a primeira semana após o alojamento, as aves foram arraçadas nas bandejas sendo então introduzido dois comedouros tubulares e um bebedouro pendular. Os equipamentos, do tipo inicial, foram retirados quando as aves completaram 10 dias de vida quando as condições de ambiência das mesmas eram satisfatórias.

A iluminação fornecida, durante a primeira semana do experimento para estimular o consumo das aves, foi 24 horas seguidas. Após este período, somente utilizou-se a luz natural.

Diariamente, realizava-se o arraçoamento das aves de maneira que a ave tivesse ração a vontade. A quantidade de ração foi pesada e anotada nas fichas de controle de cada box, os bebedouros lavados e a cama remexida para controle da umidade. A pesagem e mortalidade foi anotada diariamente nas respectivas fichas controle.

O controle do peso foi realizado em 100% das aves do experimento durante as trocas de ração e no dia do abate, sendo também anotado as sobras de rações de cada tratamento.

3.1.8 – Metodologia

No primeiro dia, a cada troca de ração e no final do experimento as aves foram pesadas sendo efetuado o peso em caixas contendo dez aves e calculado o peso médio.

Diariamente realizava-se o controle da ração fornecida assim como o número e peso das aves mortas e ração consumida pelas mesmas. Em todas as fases de troca de ração, realizou-se a mensuração da sobra das rações.

Com os dados obtidos, foram calculados, por fases e ao término do experimento:

a) **Peso Médio:** $\frac{\text{Peso total das aves}}{\text{N.º de aves vivas}}$

b) **Conversão alimentar:** Relação da quantia da ração em Kg consumida pelos animais para o aumento de 1Kg nos seus pesos vivos

$$\frac{\text{Consumo Total}}{\text{Peso de animais vivos} + \text{Peso de animais mortos}}$$

c) **Viabilidade:** $100 - \left(\frac{\text{N.º aves mortas}}{\text{N.º inicial de aves}} \right) \times 100$

d) **Índice de Eficiência Produtiva**(ao abate): $\frac{\text{Viabilidade} \times \text{Peso Médio}}{\text{Conversão Alimentar} \times \text{Idade}} \times 100$

3.1.9 – Delineamento Experimental

Utilizou-se o Delineamento experimental Completamente Casualizado (DCC), sendo seis tratamentos com seis repetições por tratamento, tendo como a unidade experimental o box. As médias foram comparadas pelo teste de DUNCAN.

3.2 – EXPERIMENTO B – HALQUINOL COMO COADJUVANTE NO CONTROLE DA COCCIDIOSE

3.2.1 – Local

A fim de mensurar a eficiência do halquinol no controle da coccidiose, testou-se a droga em separado e/ou associado a uma droga coccidiostática do mercado denominada maduramicina (CYGRO®). O experimento foi realizado no laboratório experimental do Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná, localizado no campus Juvevê.

3.2.2 – Instalações

O laboratório apresentava as seguintes características:

a) Construção em alvenaria com telhado em telhas francesas com área construída de 48,4 m² (4,7 x 10,3 m) sendo o pé direito de 2,4 m com paredes de alvenaria contendo quatro janelas de aproximadamente 6 m². Era externamente gramado e internamente com piso de concreto.

3.2.3 – Equipamentos

As aves foram alojadas em 20 gaiolas, confeccionadas em ferro, medindo 50 x 45 x 53 cm. As gaiolas eram construídas com barras transversais com 0,5 cm de espessura e vão entre elas de 2 cm. Na parte inferior o vão era de 5 cm para permitir o acesso da ave ao comedouro foram utilizados ainda:

a) 20 comedouros tipo calha com 50 cm de comprimento posicionados na frente das gaiolas;

b) 20 bebedouros infantis para gaiola;

c) 20 lâmpadas de 60 watts;

d) 20 etiquetas de identificação;

e) 2 cavaletes de madeira de 1m de altura para suporte das gaiolas;

f) tesoura reta;

g) 2 pipetas de inoculação intra-traqueal;

h) 150 ml de Inoculo de oocistos de *E. acervulina*, *E. maxima* e *E. tenella* preparados nos Laboratórios PFIZER com a concentração ideal de 10^5 oocistos/eimeria/ave.

3.2.4 – Animais

Foram alojado 40 aves do tipo corte, com um dia de idade sendo todos machos adquiridos no comércio especializado com peso médio de 50 g.

3.2.5 – Alimentação

As rações utilizadas para os quatro tratamentos foram elaboradas na fábrica de ração da fazenda do Canguiri da Universidade Federal do Paraná. A composição das rações utilizadas para as aves nesta fase do experimento era a mesma da fase A, (foi usada a mesma ração)

Com o propósito de avaliar a ação do inoculo de Eimerias nos tratamentos B e D foi incluído um coccidiostático : a maduramicina . (Tabela 7).

TABELA 7 : EXPERIMENTO B (Ração Inicial, até aos 18 dias de vida)

| INGREDIENTE/ TRATAMENTO | T A | T B | T C | T D |
|-------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| MILHO MOÍDO | 25.3 | 25.3 | 25.3 | 25.3 |
| FARELO DE SOJA | 20.5 | 20.5 | 20.5 | 20.5 |
| GORDURA VEGETAL | 2.0 | 2.0 | 2.00 | 2.0 |
| SAL COMUM | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| CALCÁREO | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| FOSFATO BICÁLCICO | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 |
| FUBÁ | 0.069 | 0.044 | 0.067 | 0.042 |
| PREMIX VITAMINAS | 0.050 | 0.050 | 0.050 | 0.050 |
| PREMIX MINERAIS | 0.020 | 0.020 | 0.020 | 0.020 |
| DL- METIONINA | 0.130 | 0.130 | 0.130 | 0.130 |
| L-LISINA | 0.030 | 0.030 | 0.030 | 0.030 |
| COLINA 60% | 0.200 | 0.200 | 0.200 | 0.200 |
| AVILAMICINA- (SURMAX®) | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 |
| HALQUINOL 60% | - | - | 0.002 | 0.002 |
| MADURAMICINA – (CYGRO®) | - | 0.025 | - | 0.025 |
| TOTAL | 50 | 50 | 50 | 50 |

TA, TB, TC, TD: Tratamento A,B,C,D. Nota: Dados em Kg

3.2.6 – Tratamentos

Os tratamentos utilizados basearam-se na presença ou ausência das drogas halquinol e maduramicina .

Tratamento A (TA) : Ração controle, sem coccidiostático e sem halquinol

Tratamento B (TB) : Ração acrescida de 500 g/ton. de maduramicina

Tratamento C (TC) : Ração acrescida de 30 ppm/ton. de halquinol

Tratamento D (TD) : Ração acrescida de 30 ppm/ton. de halquinol e 500g/ton de maduramicina

As dosagens dos tratamentos foram estabelecidas de acordo com as orientações dos fabricantes do produtos comerciais empregados no teste.

3.2.7 – Manejo das Aves

Inicialmente, as aves foram alojadas nas gaiolas sendo 20 gaiolas com 2 aves cada. O ambiente manteve-se aquecido e ventilado através da utilização das lâmpadas e abertura e fechamento das janelas.

As aves tiveram acesso a ração e água a vontade, sendo realizado a limpeza dos comedouros e bebedouros quatro vezes por dia. As fezes que caíam das gaiolas eram colhidas duas vezes por dia em bandejas e o chão limpo.

As aves receberam 3,0 ml de inoculo com oocistos de *E. acervulina*, *E. maxima* e *E. tenella*, na concentração de 10^5 oocistos de cada eimeria/ave, aos 19 dias de idade e abatidas após 6 dias, completando assim um ciclo completo das coccídias. Após este período foram necropsiadas.

Na necropsia estabeleceu-se *score* de lesões, tomando-se por base as orientações citadas por JONSON & REID (1970) no Manual de Diagnóstico de Campo dos Laboratórios Pfizer (Tabelas 8, 9 e 10)

TABELA 8 : Score de lesões de *E. acervulina*

| SCORE/ EIMERIA | 1 (+) | 2 (++) | 3 (+++) | 4 (++++) |
|-----------------------------|---|---|--|---|
| <i>E. acervulina</i> | Lesões brancas (menos de 5/cm ²) transversais, visíveis da serosa ou na mucosa. Pode haver despigmentação e leve queda no desempenho das aves | Maior concentração das lesões, que podem parecer degraus de uma escada. Há despigmentação e queda no desempenho | Lesões em maior concentração, descendo em direção ao intestino médio. Há diarreia, espessamento da parede intestinal. O desempenho da ave é definitivamente comprometido | Lesões totalmente aglutinadas, há forte espessamento de parede intestinal, com diarreia aquosa, perda de peso e despigmentação. |

JONHSON & REID (1970)

TABELA 9 : *Score* de lesões de *E.maxima*

| SCORE / EIMERIA | 1 (+) | 2 (++) | 3 (+++) | 4 (++++) |
|------------------|--|--|--|---|
| <i>E. maxima</i> | Poucas alterações visíveis, exceto conteúdo mucoso alaranjado e algumas petéquias do 6º ao 7º dia após a infecção. Já pode haver alguma perda de peso e despigmentação da pele | Apresenta petéquias visíveis da serosa e da mucosa. Conteúdo mais alaranjado | Há algum espessamento de parede intestinal, e pode ocorrer típico “embalramento” do intestino. Petéquias e conteúdo mucoso alaranjado mais evidentes | O conteúdo fica sanguinolento, com um “embalramento” e número de petéquias mais acentuado. efeito negativo na pigmentação, absorção, desempenho,. |

JOHNSON & REID (1970)

TABELA 10 : *Score de lesões de E. tenella*

| SCORE / | 1 (+) | 2 (++) | 3 (+++) | 4 (++++) |
|-------------------------|---|--|--|--|
| EIMERIA | | | | |
| <i>E.tenella</i> | Discretas petéquias vistas da serosa ou na mucosa. O conteúdo pode estar discretamente avermelhado | Petéquias numerosas, algum espessamento da parede cecal, conteúdo nitidamente sanguinolento na mucosa. As aves apresentam sintomas típicos. O sangue aparece 5 dias após a infecção | Sangramento severo, com endurecimento do conteúdo cecal, forte espessamento da mucosa e ausência de conteúdo normal. Os cecos praticamente perdem a função | Sangramento muito severo, áreas de necrose da parede cecal. Pode haver rompimento do ceco. Aves ficam pálidas, arrepiadas, apáticas e quase não comem, podendo morrer repentinamente |

JONHSON & REID (1970)

3.2.8 – Delineamento Experimental

Foi utilizado um Delineamento Experimental Completamente Casualizado (DCC), sendo quatro tratamentos com dez repetições cada. A unidade experimental foi a gaiola. Os resultados foram comparados pelo Teste de Duncan.

IV – RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 - EXPERIMENTO A - HALQUINOL COMO PROMOTOR DE CRESCIMENTO

A necessidade da utilização de drogas promotoras de crescimento é amplamente conhecida. Neste trabalho foi utilizado drogas tradicionalmente conhecidas, sendo elas o olaquinox e a avilamicina comparativamente com o halquinol. O uso de drogas foram positivas com o intuito de diminuir o aparecimento de lesões provocadas por microorganismos indesejados, como exemplo o *C. perfringens* é artifício amplamente empregado pela indústria de rações e previsto no *Feed Compendium*, emitido pela FDA. As indicações e regulamentações de diferentes promotores de crescimento têm sido descritas por diferentes autores. SWICK, R. A (1996), descreveu estes procedimentos relacionando sua utilização em diferentes países.

Pode-se observar que a droga testada neste experimento, o halquinol, tem sua utilização mencionada em diferentes situações porém, na literatura, não existe trabalhos científicos publicados que comparem o desempenho do halquinol com a avilamicina e/ ou o olaquinox utilizados neste teste, portanto, somente mencionaremos os resultados obtidos nestes experimentos.

4.1.1 – Ganho de Peso e Conversão Alimentar

Em relação ao ganho de peso e a conversão alimentar, como pode ser verificado nas tabelas 11 e 12, houve diferença significativa ($P < .05$) entre o tratamento com somente avilamicina (T6) e os demais tratamentos onde, este apresentou o pior ganho de peso e a conversão alimentar mais alta. O uso do halquinol como único promotor (T2) e ainda associado a outros promotores de crescimento (olaquinox e avilamicina), não demonstraram melhoras significativas no ganho de peso e na conversão alimentar resultados estes que diferem daqueles citados por KAUL & LEWIS (1965).

Analisando os dados de ganho de peso e conversão alimentar por fase da vida das aves, isto é, inicial, crescimento e final, observa-se que este resultado demonstrou-se na fase de crescimento e persistiu na fase final sendo que na fase inicial, não houve diferença significativa entre os tratamentos (Anexos 1,2,3,4). KHAN et ali (1990) utilizando antibióticos do grupo das oxinas e seus derivados em estudos In vitro constatou depressão de crescimento de bactérias e leveduras encontradas na flora intestinal; resultados semelhantes são descritos por TRABUCCHI, 1964.

TABELA 11. Valores médios de ganho de peso acumulado das aves recebendo diferentes tratamentos (do início aos 42 dias de idade, em gramas).

| TRATAMENTO | MÉDIAS |
|------------|------------|
| T5 | 2.131667 a |
| T1 | 2.098333 a |
| T3 | 2.068333 a |
| T4 | 2.038000 a |
| T2 | 2.008333 a |
| T6 | 1.823333 b |

*Médias na mesma coluna seguidas de letras iguais não diferem entre si. ($P > .05$).

TABELA 12. Valores médios de conversão alimentar acumuladas das aves recebendo os diferentes tratamentos (do início aos 42 dias de idade, em gramas).

| TRATAMENTO | MÉDIAS |
|------------|------------|
| T6 | 2.292167 a |
| T2 | 1.956667 b |
| T4 | 1.903000 b |
| T1 | 1.887500 b |
| T3 | 1.864333 b |
| T5 | 1.832167 b |

* Médias na mesma coluna seguidas de letras iguais não diferem entre si. ($P > .05$).

4.1.2 – Viabilidade

Em relação a viabilidade geral do teste, mostrados na tabela 13, não foram encontradas diferenças significativas entre os tratamentos e tampouco na análise das diferentes fases de crescimento ($P.>05$) que são mostrados nos anexos 7, 8 e 9.

Estes resultados são similares àqueles encontrados nos testes realizados na Austrália pela empresa Stallen Saúde Animal Ltda. (Manual Técnico STAQUINOL™), onde em testes semelhantes a este foram obtidos resultados de viabilidade entre 95,88% e 91,81%.

Comparando a densidade populacional, podemos afirmar que estes dados também estão de acordo com BRANDALIZE (1992), que avaliou a viabilidade em experimento com lisina e mais recentemente FLEMMING et ali (1999), que comparou diferentes linhagens comerciais quanto aos seus parâmetros zootécnicos .

TABELA 13. Valores médios de viabilidade das aves recebendo os diferentes tratamentos (do início aos 42 dias de idade, em percentagem).

| TRATAMENTO | MÉDIAS |
|------------|------------|
| T6 | 96.00833 a |
| T5 | 95.83334 a |
| T3 | 95.00000 a |
| T4 | 94.58334 a |
| T1 | 94.58334 a |
| T2 | 92.91666 a |

*Médias na mesma coluna seguidas de letras iguais não diferem entre si. ($P > .05$).

4.1.3 – Índice de Eficiência Produtiva (IEP)

O índice de eficiência produtiva (IEP) consiste em avaliar todos os fatores que influenciam significativamente o rendimento econômico do lote. Trata-se de uma fórmula matemática onde os fatores que interferem positivamente na lucratividade (Viabilidade e Peso Médio) se multiplicam, sendo divididos pelo resultado originado da multiplicação dos fatores que interferem negativamente (Conversão Alimentar e Idade).

Em relação ao índice de eficiência produtiva, notou-se que o tratamento que continha avilamicina e olaquinox (T5) como promotores de crescimento, apresentou diferença significativa no índice sendo que, o que recebeu somente avilamicina (T6) apresentou o pior resultado já esperado, uma vez que nos

parâmetros ganho de peso e conversão alimentar já analisados foi constatado este efeito. Resultados contraditórios pelo uso de promotores de crescimento são mencionados por SWICK (1996) e MILES et ali (1989). A utilização do índice de eficiência produtiva para avaliação de resultados zootécnicos de desempenho de frangos de corte, é bastante utilizado por diferentes linhagens comerciais, ARBOR ACRES FARM(1996), COBB VANTRESS, (1994), ROSS BREEDERS, (1995).

TABELA 14. Valores médios do índice de eficiência produtiva das aves recebendo os diferentes tratamentos. (do início aos 42 dias de idade)

| TRATAMENTO | MÉDIAS |
|------------|-------------|
| T5 | 267.0533 a |
| T3 | 252.2572 ab |
| T1 | 251.1780 ab |
| T4 | 241.2408 ab |
| T2 | 227.5528 b |
| T6 | 179.7345 c |

*Médias na mesma coluna seguidas de letras iguais não diferem entre si. (P > .05)

4.2. EXPERIMENTO B – HALQUINOL COMO COADJUVANTE NO CONTROLE DA COCCIDIOSE

4.2.1 – Score de Lesões

Os resultados do experimento não demonstraram diferenças significativas nos scores de lesões obtidos nas aves inoculadas separadamente com *E. maxima* e *E. tenella*, em relação ao tratamento controle (sem anticoccidiano) quando comparado aos tratamentos com os anticoccidianos: maduramicina (TB), com halquinol (TC) e ainda ao tratamento onde foram associadas a maduramicina com halquinol (TD). Estes resultados são mostrados nas tabelas 15 e 16.

A inexistência de diferenças significativas ($P>0.1$) deve-se a amplitude do método empregado, isto é, o score de lesões, este método é amplamente utilizado nas integrações avícolas sendo um método apenas qualitativo que depende em princípio da avaliação do médico veterinário responsável pela patologia (JONHSON & REID, 1970); a observação da tabela 15 demonstra que o grupo controle apresentou uma nítida tendência a apresentar maior número de lesões. A utilização de gaiolas para uma metodologia mais exata quanto a inoculação e observação de resultados também induz a uma menor contaminação das aves em teste uma vez que deixa de existir a variável cama de aviário onde os oocistos são encontrados em abundância (McDOUGALD, 1965).

TABELA 15. Valores médios de scores de lesões para *E. Maxima*, das aves recebendo os diferentes tratamentos.

| TRATAMENTO | SCORE |
|--------------------------------|-------|
| TA (controle) | ++ |
| TB (maduramicina) | + |
| TC (halquinol) | + |
| TD (maduramicina + halquinol) | + |

TABELA 16. Valores médios de scores de lesões para *E. Tenella* das aves recebendo os diferentes tratamentos.

| TRATAMENTO | SCORE |
|--------------------------------|-------|
| TA (controle) | +++ |
| TC (halquinol) | +++ |
| TD (maduramicina + halquinol) | +++ |
| TB (maduramicina) | +++ |

Nas aves inoculadas com *E. acervulina*, observou-se uma diferença significativa que demonstrava uma redução de scores de lesões nas aves que receberam o tratamento que continha maduramicina e halquinol (TD), seguido do tratamento que continha somente maduramicina (TB), finalizando com o tratamento que continha somente halquinol (TC), comparado com o tratamento controle, sem nenhum anticoccidiano (TA), demonstrados na tabela 17.

A virulência da infecção no grupo testemunha demonstra a alta agressividade deste tipo de *Eimeria*, que efetivamente representa hoje um dos maiores problemas para as integrações avícolas. (McDOUGALD, 1965 ; JONHSON & REID , 1970). Os dados ainda demonstram a proteção fornecida a ave pelo uso do coccidiostático e o efeito sinérgico obtido quando ocorre a associação ao produto testado.

O uso de quimioterápicos, já é descrito na literatura com coadjuvantes na prevenção da coccidiose (McDOUGALD, 1965) sendo clássica a utilização de sulfas contra a maioria das eimerias e ainda do ácido 3 nitro-4 hidroxifenilarsônico associadas a diferentes drogas para diminuir o efeito negativo da *Eimeria tenella* em plantéis avícolas (FEED COMPENDIUM, 1966).

TABELA 17. Valores médios de scores de lesões para *E. acervulina* das aves recendo os diferentes tratamentos.

| TRATAMENTO | SCORE |
|--------------------------------|-------|
| TA (controle) | +++ |
| TC (halquinol) | +++ |
| TB (maduramicina) | ++ |
| TD (maduramicina + halquinol) | + |

V – CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos e baseado nas condições que foi desenvolvido o trabalho, pode-se concluir que:

1. A utilização do halquinol como promotor de crescimento e ou a associação de halquinol (Roxolin®) com diferentes promotores de crescimento não melhorou os resultados zootécnicos avaliados no presente experimento.
2. A utilização do halquinol potencializou a ação da maduramicina no controle da E, *acervulina*; não apresentou entretanto qualquer efeito no controle da E. máxima e E. *acervulina*.

RESUMO

O principal objetivo deste trabalho foi o estudo da influência da droga halquinol (Roxolin 60®) como promotor de crescimento, bem como sua possível ação no controle da coccidiose, em frangos de corte. Foram analisados parâmetros como ganho de peso, conversão alimentar, viabilidade e índice de eficiência produtiva. Foram constituídos seis tratamentos, num total de 2.880 aves criadas em piso, com diferentes níveis da droga na ração. Observou-se que a utilização de halquinol como promotor de crescimento não alterou significativamente ($P > .05$) o ganho de peso, a conversão alimentar e viabilidade das aves. A associação de halquinol a outros promotores de crescimento também não influenciou positivamente ($P > .05$) os parâmetros zootécnicos avaliados. No segundo estudo, num experimento em gaiolas procurou-se avaliar a ação do halquinol no controle da coccidiose, comparando-se a ação de 30 ppm/ton. de halquinol associado ou não ao coccidiostático maduramicina frente a inoculação de diferentes Eimerias.

Foram utilizadas 40 aves criadas em gaiolas que receberam um inoculo misto de *E. tenella*, *E. acervulina* e *E. maxima*, sendo então realizado score de lesões. Como resultado observou-se que a utilização do halquinol potencializa a ação da maduramicina no controle da *E. acervulina*; não apresentando entretanto qualquer efeito no controle da *E. máxima* e *E. acervulina*.

ABSTRACT

The main purpose of this study was to investigate the halquinol drug (roxolin 60) influence as a promoter of growth, as well as its possible action in the coccidiosis control in chicken for human consumption. Some parameters have been analysed such as weight gain, food conversion, viability and productive efficiency index. Six treatments were undertaken, on a total of 2880 birds raised on flat surface with different levels of drug in the feed. It was noted that the utilization of halquinol as a promoter of growth didn't alter significantly ($p > .05$) the weight gain, the feed conversion and the viability of the birds. The addition of halquinol to other growth promoters also didn't influence positively ($p > .05$) the evaluated zootechnical parameters. In the second study, during a bird cage experiment there was an attempt to evaluate the halquinol action in the control of coccidiosis by comparing the effect of 30 ppm/ton of halquinol associated or not with maduramicine coccidiostatic during the *Eimerias* inoculation. There were utilized 40 cage raised birds which received a mixed *E. tenella*, *E. acervulina* and *E. maxima* inoculum, and was performed a lesion count. As a result it was observed that the utilization of halquinol potencializes the maduramicine action in the control of *E. acervulina*; however not showing any effect in the control of *E. maxima* and *E. acervulina*.

ANEXOS

ANEXO 1. Valores médios de ganho de peso acumulado das aves recebendo diferentes tratamentos (entre 0 e 18 dias, em gramas).

| TRATAMENTO | MÉDIAS |
|------------|-------------|
| T1 | 0.5190000 a |
| T5 | 0.5173333 a |
| T3 | 0.5168333 a |
| T2 | 0.5153334 a |
| T4 | 0.5066667 a |
| T6 | 0.4908333 a |

Médias na mesma coluna seguidas de letras iguais não diferem entre si. ($P > 0,05$).

Dados em gramas

ANEXO 2. Valores médios de ganho de peso acumulado das aves recebendo diferentes tratamentos (início a 35 dias de idade, em gramas).

| TRATAMENTO | MÉDIAS |
|------------|------------|
| T5 | 1.687333 a |
| T4 | 1.658833 a |
| T2 | 1.621333 a |
| T1 | 1.616833 a |
| T3 | 1.609333 a |
| T6 | 1.502333 b |

Médias na mesma coluna seguidas de letras iguais não diferem entre si. ($P > 0,05$)

Dados em gramas

ANEXO 3. Valores médios de ganho de peso acumulado das aves recebendo diferentes tratamentos (início a 42 dias de idade, em gramas).

| TRATAMENTO | MÉDIAS |
|------------|------------|
| T1 | 2.156167 a |
| T5 | 2.152333 a |
| T3 | 2.096667 a |
| T4 | 2.065167 a |
| T2 | 2.045000 a |
| T6 | 1.848333 b |

Médias na mesma coluna seguidas de letras iguais não diferem entre si. ($P > 0,05$).

Dados em gramas

ANEXO 4. Valores médios de conversão alimentar acumuladas das aves recebendo os diferentes tratamentos (entre 0 e 38 dias de idade , em gramas).

| TRATAMENTO | MÉDIAS |
|------------|------------|
| T1 | 1.580333 a |
| T4 | 1.565833 a |
| T2 | 1.553667 a |
| T3 | 1.544833 a |
| T5 | 1.541833 a |
| T6 | 1.563333 a |

Médias na mesma coluna seguidas de letras iguais não diferem entre si. ($P > 0,05$).

Dados em gramas.

ANEXO 5. Valores médios de conversão alimentar acumuladas das aves recebendo os diferentes tratamentos (entre 19 e 35 dias de idade, em gramas).

| TRATAMENTO | MÉDIAS |
|------------|------------|
| T6 | 1.449167 a |
| T2 | 1.247500 b |
| T1 | 1.240333 b |
| T3 | 1.236500 b |
| T5 | 1.201167 b |
| T4 | 1.189833 b |

Médias na mesma coluna seguidas de letras iguais não diferem entre si. ($P > 0,05$).

Dados em gramas

ANEXO 6. Valores médios de conversão alimentar acumuladas das aves recebendo os diferentes tratamentos (entre 36 e 42 dias de idade, em gramas).

| TRATAMENTO | MÉDIAS |
|------------|-------------|
| T6 | 0.6228333 a |
| T2 | 0.5493333 b |
| T4 | 0.5330000 b |
| T3 | 0.5291666 b |
| T1 | 0.5153334 b |
| T5 | 0.5081667 b |

Médias na mesma coluna seguidas de letras iguais não diferem entre si. ($P > 0,05$).

Dados em gramas

ANEXO 7. Valores médios de viabilidade das aves recebendo os diferentes tratamentos (entre 0 e 18 dias de idade, em percentagem).

| TRATAMENTO | MÉDIAS |
|------------|------------|
| T6 | 99.27333 a |
| T5 | 99.16666 a |
| T4 | 99.16666 a |
| T2 | 98.54166 a |
| T3 | 98.33334 a |
| T1 | 98.33334 a |

Médias na mesma coluna seguidas de letras iguais não diferem entre si. ($P > 0,05$).

Dados em percentagem.

ANEXO 8. Valores médios de viabilidade das aves recebendo os diferentes tratamentos (entre 19 e 35 dias de idade, em percentagem).

| TRATAMENTO | MÉDIAS |
|------------|------------|
| T1 | 98.75000 a |
| T3 | 98.75000 a |
| T6 | 98.19833 a |
| T5 | 97.91666 a |
| T4 | 97.70834 a |
| T2 | 97.29166 a |

Médias na mesma coluna seguidas de letras iguais não diferem entre si. ($P > 0,05$).

Dados em percentagem

ANEXO 9. Valores médios de viabilidade das aves recebendo os diferentes tratamentos (entre 36 e 42 dias de idade, em percentagem).

| TRATAMENTO | MÉDIAS |
|------------|------------|
| T2 | 98.54266 a |
| T5 | 98.54166 a |
| T6 | 98.36667 a |
| T3 | 97.91666 a |
| T4 | 97.70000 a |
| T1 | 97.49167 a |

Médias na mesma coluna seguidas de letras iguais não diferem entre si. ($P > 0,05$).

Dados em percentagem

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- ANDRIGETTO, J.M. (et ali). **Nutrição Animal**: vol. 2, 3^a edição, Nobel, 1986.
- APINCO. **Avicultura de Corte Brasil** – 15 anos de Levantamentos Apinco
- ARBOR ACRES FARMS. **Management Manual**. Connetcticut ,USA, 1996, 32p.
- BOLETIM TÉCNICO ROXOLIN 60® – **Ciba Saúde Animal**, 1995.
- BRANDALIZE, V.H. **Teste Comparativo entre os Diferentes Níveis de Lisina para Fêmeas de Frango de Corte**: Tese de Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias – UFPR,1992.
- CANALLI, L. S., **Alteração da Microbiota Intestinal de Frangos de Corte pela Utilização de Probiótico na Alimentação** – Tese de Mestrado do Curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da UFPR.
- COBB BROILER. **Broliler Feeding and Management**. Connecticut, USA, 1994, 16p.
- CONWAY, D.P.,Ph.D MCKENZIE, E.M., Ph.D. **Coccidiose das Aves**: Diagnóstico e Procedimento de Testes, 2^a edição, julho de 1991 – Pfizer Inc
- DECRETO N.º 76.986, de 06 de janeiro – Ministério da Agricultura, 1976.
- FLEMMING, J.S. JANSEN, S.A. ENDO, MA. **Teste com Linhagens Comerciais de Frangos de Corte**: Avaliação de parâmetros zootécnicos. Arch.Vet. Scienc. (4!): 57-59, 1999.
- HALL R.T. PhD. **Manual Técnico STAQUINOL™** - Stallen do Brasil, 1998.
- JOHNSON & REID *In* **Manual de Diagnóstico de Campo de Coccidiose** – Laboratórios Pfizer Força Avícola, 1970.

- JUKES, T., IN ROBERT .A . SWICK, **95 Role Of Growth Promotants In Poultry And Swine Feed** – American Soybean Association, Mita (P) N.º 195/11/ (VOL. ANO 4), 1996.
- KAUL, C.L. AND LEWIS, J.J. **Observations on the Pharmacology of Halquinol** – Journal Pharm Pharmacol, 17,434-439, 1965.
- KHAN, K. A., (et ali). **In vitro Studies of the Antibacterial and Antifungal Activity of Oxine and Its Derivates** – Department of Microbiology and Husein Ebrahim Jumal Research Institute of Chemistry, University of Karachi (Pakistan), 1996.
- MCDUGALD, L. R., PhD. **La Coccidiosis y su Control** – American Cyanamid Company –EUA – Boletim Técnico.
- MILES, R.D. (et ali). **Antibiotic Effects on Broiler Performance, Intestinal Tract Strength and Morphology**. University of Florida, Department of Animal Science In Canalli L.S., 1989.
- MOTA.,E. G. (1992) Painel apresentado na Conferência APINCO 1996 de Ciência e Tecnologia Avícolas. Curitiba 15 a 17 de outubro – **Restrições e uso de Aditivos (Promotores de Crescimento) em Rações de Aves**.
- NAGAR. R., **Syntheses, Characterization, and Microbial Activity of some Transition Metal Complexes Involving Potentially Active O and N Donor Heterocyclic Ligands- Journal of Inorganic Biochemistry**, 40, 349 – 356, 1990.
- OJENIYI ,AA . (1989a) Public Health Aspects of Bacterial Drug Resistance In Moden Battery and Town/village poultry In the tropics. **Acta Veterinaria Scandinavica** 30 (2): 133-139 In WOHLKE., L. F. Utilização do probiótico *Bacillus natu* como promotor de crescimento na alimentação de frangos de corte - Tese apresentada

à Universidade Federal do Paraná para obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias - Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias – UFPR, 1992.

ROSS BREEDERS. **Manual Broiler Guide**. Alabama , USA. 25p. 1995.

SWICK. R. A . , Ph.D. **Role of Growth Promotants In Poultry and Swine Feed** – American Soybean Association –MITA (P) n.º 195/11/95 (vol. AN0 4), 1996.

TRAUCCHI, E., “ **Toxicity and tolerance of Quixalin**”. 18 Nov, 1964.

WHITEMAN C.E. y BICKFORD A .A . **Manual de Enfermedades de Las Aves**. 2^a Edición, – Traducción al Español de la Segunda Edición H.^a Medina – American Association of Avian Pathologists – University of Pennsylvania, 1983.