

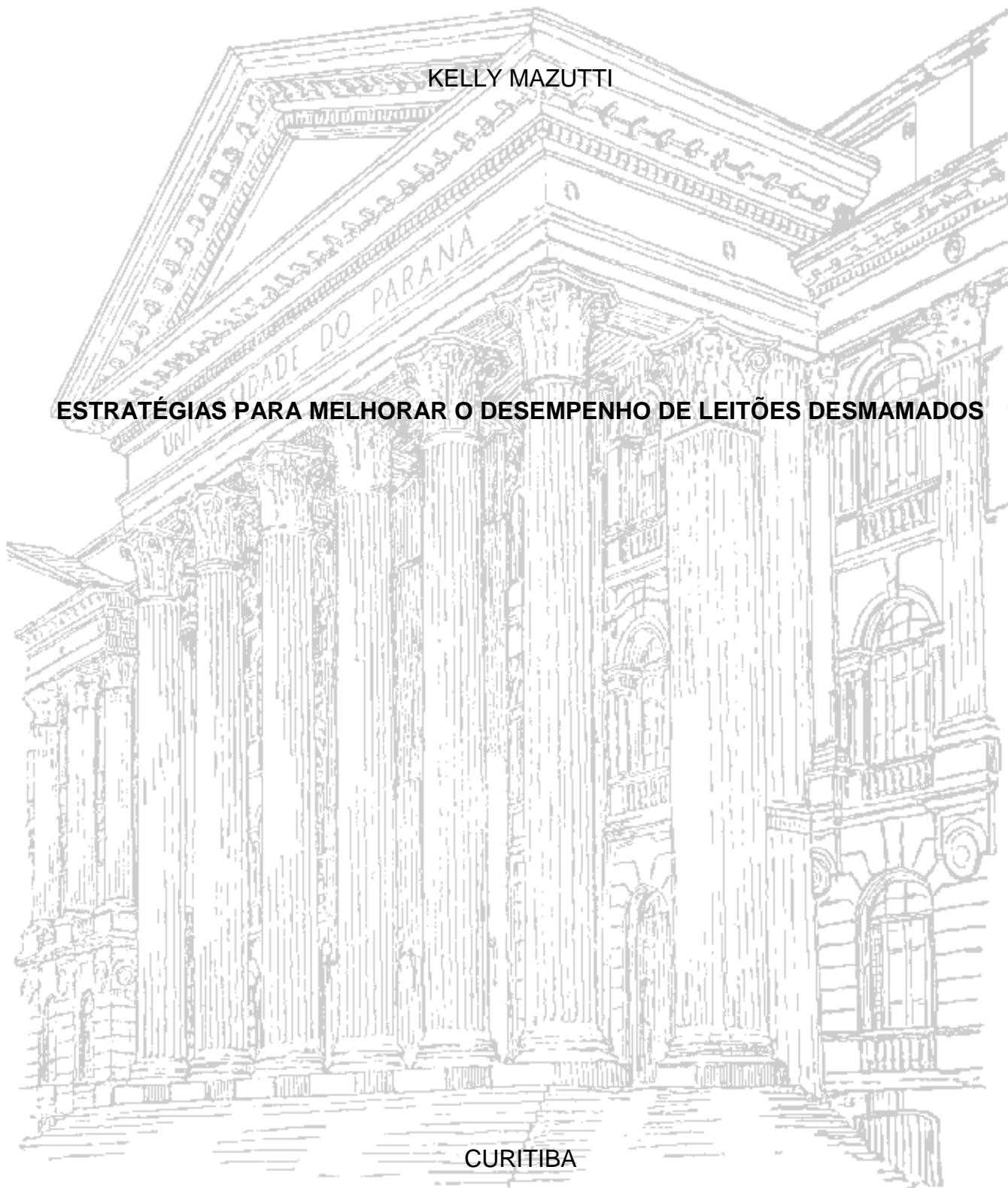
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

KELLY MAZUTTI

ESTRATÉGIAS PARA MELHORAR O DESEMPENHO DE LEITÕES DESMAMADOS

CURITIBA

2017



KELLY MAZUTTI

ESTRATÉGIAS PARA MELHORAR O DESEMPENHO DE LEITÕES DESMAMADOS

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências Veterinárias, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Área de Concentração: Nutrição e Alimentação Animal, Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná.

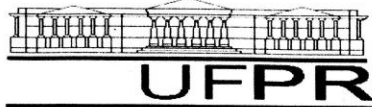
Orientação: Prof. Dr. Alex Maiorka
Coorientador: Dr. Everton Luís Krabbe

CURITIBA

2017

PARECER DA BANCA

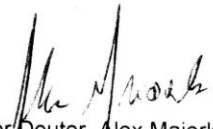
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS



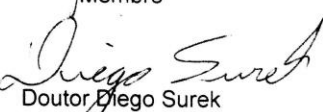
PARECER

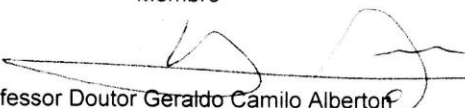
A Comissão Examinadora da Defesa da Tese intitulada “**ESTRATÉGIAS PARA MELHORAR O DESEMPENHO DE LEITÕES DESMAMADOS**” apresentada pela Doutoranda **KELLY MAZUTTI** declara ante os méritos demonstrados pela Candidata, e de acordo com o Art. 79 da Resolução nº 65/09–CEPE/UFPR, que considerou a candidata APTA para receber o Título de Doutor em Ciências Veterinárias, na Área de Concentração em Ciências Veterinárias.

Curitiba, 23 de fevereiro de 2017


Professor, Doutor Alex Maiorka
Orientador/Presidente


Professora Doutora Daiane Güllich Donin
Membro


Doutor Diego Surek
Membro


Professor Doutor Geraldo Camilo Alberton
Membro


Professora Doutora Ananda Portella Félix
Membro

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por todas as bênçãos concedidas, por iluminar e guiar os meus caminhos, e por me manter forte nos momentos difíceis.

Ao meu orientador Dr. Alex Maiorka pelo acolhimento, atenção dedicada, apoio, aprendizado, amizade e incentivo nestes quatro anos de doutorado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná e a todos os professores desta universidade pelos ensinamentos compartilhados durante esses anos de graduação e pós-graduação.

À EMBRAPA pelo financiamento de parte dos estudos conduzidos nesta tese, especialmente aos doutores Everton Luís Krabbe e Diego Surek, pelos ensinamentos compartilhados, pela valiosa colaboração na elaboração dos artigos, pela paciência e amizade.

À Pontifícia Universidade Católica do Paraná, em especial à Dra. Cláudia Turra Pimpão, pelo apoio e compreensão na realização deste doutorado, e por ceder a Unidade de Pesquisa em Suínos para condução de parte dos estudos desta tese.

Aos meus familiares pela compreensão e apoio durante toda a minha vida, especialmente aos meus pais, Walter Mazutti e Catarina de Fátima Sovinski Bettinghausen, pelo dom da vida, pelo amor incondicional, pela eterna confiança e motivação.

Ao meu marido, Marcelo Novaes Monteiro, pelo amor, carinho, infinita paciência e incentivo.

“Pouco conhecimento faz com que as pessoas se sintam orgulhosas. Muito conhecimento, que se sintam humildes. É assim que as espigas sem grãos erguem desdenhosamente a cabeça para o Céu, enquanto que as cheias as baixam para a terra, sua mãe.”

(Leonardo da Vinci)

RESUMO

O desmame de suínos nas condições comerciais modernas causa estresse (ambiental, nutricional, psicológico/social) e está associado com alterações marcantes na fisiologia, microbiologia e imunologia do trato gastrointestinal, sendo um período geralmente caracterizado por crescimento abaixo do ideal, eficiência alimentar prejudicada, elevada incidência de perturbações intestinais e mortalidade elevada. Dessa forma, o objetivo desta tese foi avaliar o uso de estratégias para melhorar o desempenho de leitões desmamados, abordando o uso de antibióticos promotores do crescimento (APC), bem como o processamento e forma física da dieta como alternativa ao seu uso. Para isso, a tese foi dividida em cinco capítulos. O capítulo 1 abrange uma revisão de literatura sobre o uso de APC e sobre o processamento da dieta para leitões desmamados. No capítulo 2 foi demonstrado que a colistina e tilosina, utilizados como APC para leitões desmamados, aumentaram significativamente o consumo de ração, resultando em maior peso corporal, além de promoverem redução significativa na incidência de diarreia e modularem a resposta imune. No capítulo 3 foi avaliado o uso da lincomicina como APC para leitões desmamados, a qual promoveu redução na incidência de diarreia dos leitões, mas não apresentou efeito sobre os parâmetros de desempenho avaliados. No capítulo 4 foi avaliada a influência de diferentes tipos de processamento e forma física da ração sobre o desempenho de leitões desmamados e sobre a digestibilidade da dieta. Não foram observados efeitos do processamento e forma física da ração sobre o ganho de peso e consumo de ração em leitões desmamados, mas verificou-se que a peletização a 2,5 mm proporcionou melhor conversão alimentar em comparação às dietas farelada e farelada condicionada, o que pode ser atribuído ao maior coeficiente de digestibilidade do extrato etéreo das dietas peletizadas. Não foi observado efeito do tamanho do pelete sobre os parâmetros de desempenho avaliados. No capítulo 5 foi avaliado o efeito de diferentes formas de processamento e forma física da dieta sobre a preferência alimentar de leitões desmamados e verificou-se que os mesmos influenciam a preferência alimentar dos animais. Leitões desmamados preferem dietas submetidas a algum tipo de processamento em comparação à dieta farelada simples, bem como preferem dietas peletizadas à fareladas, peletes de 2,5 mm em comparação à peletes de 4,75 mm (intactos ou triturados), e peletes de 4,75 mm triturados em comparação à peletes de 4,75 mm intactos, demonstrando que dietas processadas termicamente são mais palatáveis. No entanto, a preferência pela dieta peletizada não se refletiu em maior consumo da mesma em relação à farelada, provavelmente por fatores pós ingestivos, como mecanismos de retroalimentação. Estes resultados demonstram que o processamento térmico pode tornar a dieta mais atrativa e aumentar a digestibilidade de alguns nutrientes, o que pode reduzir o período de jejum pós-desmame e auxiliar na manutenção da função intestinal, podendo ser uma alternativa ao uso dos APC.

Palavras-chave: Aditivos. Desmame. Peletização. Resistência bacteriana. Suínos.

ABSTRACT

Weaning pigs under modern commercial conditions causes stress (environmental, nutritional, psychological/social) and is associated with marked changes in physiology, microbiology and immunology of the gastrointestinal tract, being a period generally characterized by growth below ideal, impaired food efficiency, high incidence of intestinal disturbances and high mortality. Thus, the objective of this thesis was to evaluate the use of strategies to improve the performance of weaned piglets, addressing the use of antibiotic growth promoters (AGP), as well as the processing and physical form of the diet as an alternative to its use. For this, the thesis was divided into five chapters. Chapter 1 covers a literature review on the use of AGP and on diet processing for weaned piglets. In Chapter 2, it was demonstrated that colistin and tylosin, used as AGP for weaned piglets, significantly increased feed intake, resulting in a higher body weight, besides promoting a significant reduction in diarrhea incidence and modulation in the immune system. In Chapter 3, the use of lincomycin as an AGP for weaned piglets was evaluated, and this antibiotic promoted a reduction in the diarrhea incidence, but did not show any effect on the performance parameters evaluated. In Chapter 4 the influence of different types of processing and physical form of the diet on weaned piglets performance and on the diet digestibility, were evaluated. No effects of processing and physical form of the diet on weight gain and feed intake were observed in weaned piglets, but it was found that 2.5 mm pelleting resulted in better feed conversion compared to the mash and conditioned mash diets, which can be attributed to the higher digestibility coefficient of the ethereal extract of the pelleted diets. No effect of the pellet size was observed on the evaluated performance parameters. In Chapter 5 the effect of different forms of processing and physical form of the diet on the feeding preference of weaning piglets were evaluated, and it was verified that they influence the animals feeding preference. Weaned piglets prefer diets subjected to some sort of processing compared to simple mash diets, as well as prefer pelleted diets to mash diets, 2.5 mm pellets compared to 4.75 mm pellets (intact or crumbled), and crumbled pellets of 4.75 mm compared to intact pellets of 4.75 mm, demonstrating that thermally processed diets are more palatable. However, the preference for the pelleted diet was not reflected in the higher intake of the same in relation to the meal diet, probably by post ingestive factors, as feedback mechanisms. These results demonstrate that thermal processing may make the diet more attractive and increase the digestibility of some nutrients, which may reduce the postweaning fasting period and help maintain intestinal function, and may be an alternative to AGP use.

Key-words: Additives. Bacterial resistance. Pelletizing. Swine. Weaning.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

FIGURA 1 - CONSUMO TOTAL DE ANTIBIÓTICOS NA PRODUÇÃO ANIMAL DA DINAMARCA.....	32
-------------------------------------------------------------------------------	----

CAPÍTULO 2

FIGURA 1 - PERCENTUAL DE CÉLULAS T CD4-CD8+ CIRCULANTES EM RELAÇÃO ÀS CÉLULAS MONONUCLEARES NO SANGUE PERIFÉRICO. LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 20 PPM DE COLISTINA (GRUPO COLISTINA) OU 22 PPM DE TILOSINA (GRUPO TILOSINA).....	98
FIGURA 2 - PERCENTUAL DE CÉLULAS T CD4+CD8- CIRCULANTES EM RELAÇÃO ÀS CÉLULAS MONONUCLEARES NO SANGUE PERIFÉRICO. LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 20 PPM DE COLISTINA (GRUPO COLISTINA) OU 22 PPM DE TILOSINA (GRUPO TILOSINA).....	98
FIGURA 3 - PERCENTUAL DE MONÓCITOS CIRCULANTES EM RELAÇÃO ÀS CÉLULAS MONONUCLEARES NO SANGUE PERIFÉRICO. LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 20 PPM DE COLISTINA (GRUPO COLISTINA) OU 22 PPM DE TILOSINA (GRUPO TILOSINA).....	99
FIGURA 4 - PERCENTUAL DE CÉLULAS BU-1+ CIRCULANTES (LINFÓCITOS B) EM RELAÇÃO ÀS CÉLULAS MONONUCLEARES NO SANGUE PERIFÉRICO. LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 20 PPM DE COLISTINA (GRUPO COLISTINA) OU 22 PPM DE TILOSINA (GRUPO TILOSINA).....	99
FIGURA 5 - PERCENTUAL DE CÉLULAS T DUPLO CD4+CD8+ CIRCULANTES EM RELAÇÃO ÀS CÉLULAS MONONUCLEARES NO SANGUE PERIFÉRICO. LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 20 PPM DE COLISTINA (GRUPO COLISTINA) OU 22 PPM DE TILOSINA (GRUPO TILOSINA).....	100
FIGURA 6 - PERCENTUAL DA RAZÃO DE CÉLULAS T CD4:CD8 CIRCULANTES. LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 20 PPM DE COLISTINA (GRUPO COLISTINA) OU 22 PPM DE TILOSINA (GRUPO TILOSINA).....	102

CAPÍTULO 5

FIGURA 1 - RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DE PRIMEIRA ESCOLHA EM PORCENTAGEM (%) DE ACORDO COM A FORMA DE PROCESSAMENTO DA DIETA.....	158
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1

TABELA 1 - RESUMO DOS EFEITOS FISIOLÓGICOS, NUTRICIONAIS E METABÓLICOS RELATADOS DOS ANTIBIÓTICOS PROMOTORES DE CRESCIMENTO.....	377
TABELA 2 - ESTUDOS QUE DETECTARAM EFEITO POSITIVO DA PELETIZAÇÃO, EM COMPARAÇÃO À DIETA FARELADA, SOBRE O DESEMPENHO (GANHO DE PESO DIÁRIO, CONSUMO DE RAÇÃO DIÁRIO OU CONVERSÃO ALIMENTAR) DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE.....	54

CAPÍTULO 2

TABELA 1 - COMPOSIÇÃO DAS DIETAS PRÉ-INICIAL E INICIAL UTILIZADAS NA FASE PÓS-DESMAME.....	89
TABELA 2 - VALORES NUTRICIONAIS CALCULADOS DAS DIETAS PRÉ-INICIAL E INICIAL UTILIZADAS NA FASE PÓS-DESMAME.....	900
TABELA 3 - PESO MÉDIO INICIAL (P1), CONSUMO MÉDIO DE RAÇÃO DIÁRIO (CRD), GANHO MÉDIO DE PESO DIÁRIO (GPD), TAXA DE CONVERSÃO ALIMENTAR (CA), E PESO MÉDIO AOS 14 DIAS PÓS-DESMAME (P14) DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 20 PPM DE COLISTINA (GRUPO COLISTINA) OU 22 PPM DE TILOSINA (GRUPO TILOSINA).....	92
TABELA 4 - CONSUMO MÉDIO DE RAÇÃO DIÁRIO (CRD), GANHO MÉDIO DE PESO DIÁRIO (GPD), TAXA DE CONVERSÃO ALIMENTAR (CA), E PESO MÉDIO AOS 35 DIAS PÓS-DESMAME (P35) DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 20 PPM DE COLISTINA (GRUPO COLISTINA) OU 22 PPM DE TILOSINA (GRUPO TILOSINA)....	92
TABELA 5 - ESCORE FECAL DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 20 PPM DE COLISTINA (GRUPO COLISTINA) OU 22 PPM DE TILOSINA (GRUPO TILOSINA) OBTIDOS POR INSPEÇÃO VISUAL DIÁRIA DAS BAIAS NOS 35 DIAS DE EXPERIMENTO. ESCORES FORAM ATRIBUÍDOS DE ACORDO COM A CONSISTÊNCIA FECAL, ONDE 0 = FEZES NORMAIS, 1 = FEZES PASTOSAS, 2 = FEZES CREMOSAS OU 3 = FEZES LÍQUIDAS.....	96

CAPÍTULO 3

TABELA 1 - COMPOSIÇÃO DAS DIETAS PRÉ-INICIAL E INICIAL UTILIZADAS NA FASE PÓS-DESMAME.....	114
TABELA 2 - VALORES NUTRICIONAIS CALCULADOS DAS DIETAS PRÉ-INICIAL E INICIAL UTILIZADAS NA FASE PÓS-DESMAME.....	115
TABELA 3 - CONSUMO MÉDIO DE RAÇÃO DIÁRIO (CRD), GANHO MÉDIO DE PESO DIÁRIO (GPD) E TAXA DE CONVERSÃO ALIMENTAR (CA), NOS PERÍODOS DE 1 A 14 DIAS (DIETA PRÉ-INICIAL) E 1 A 35 DIAS (DIETA INICIAL) PÓS-DESMAME, DE	

LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 22 MG/KG DE LINCOMICINA (GRUPO LINCOMICINA).....	116
TABELA 4 - ESCORE FECAL DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 22 PPM DE LINCOMICINA (GRUPO LINCOMICINA) OBTIDOS POR INSPEÇÃO VISUAL DIÁRIA DAS BAIAS NOS 35 DIAS DE EXPERIMENTO. ESCORES FORAM ATRIBUÍDOS DE ACORDO COM A CONSISTÊNCIA FECAL, ONDE 0 = FEZES NORMAIS, 1 = FEZES PASTOSAS, 2 = FEZES CREMOSAS OU 3 = FEZES LÍQUIDAS	119

CAPÍTULO 4

TABELA 1 - COMPOSIÇÃO DA DIETA PRÉ-INCIAL PARA AS FASES PÓS-DESMAME	129
TABELA 2 - DESCRIÇÃO DOS TRATAMENTOS EXPERIMENTAIS	129
TABELA 3 - PARÂMETROS DE PRODUÇÃO E EFICIÊNCIA DO PROCESSO DE PELETIZAÇÃO DE PELETES DE 2,5 E 4,75 MM DE DIÂMETRO.....	134
TABELA 4 - DESCRIÇÃO FÍSICA DAS DIETAS E DOS PELETES	135
TABELA 5 - DESEMPENHO ZOOTÉCNICO DE LEITÕES ALIMENTADOS COM RAÇÃO FARELADA (F), FARELADA CONDICIONADA (FC), PELETIZADA A 2,5 MM (P2,5), PELETIZADA A 2,5 MM E TRITURADA (P2,5T), PELETIZADA A 4,75 MM (P4,75) E PELETIZADA A 4,75 MM E TRITURADA (P4,75T) (MÉDIAS ± ERRO PADRÃO)	137
TABELA 6 - DIGESTIBILIDADE APARENTE DA MATÉRIA SECA (DAMS), COEFICIENTE DE DIGESTIBILIDADE APARENTE DA ENERGIA BRUTA (CDAEB), ENERGIA DIGESTÍVEL APARENTE NA MATÉRIA SECA (EDAMS), E COEFICIENTE DE DIGESTIBILIDADE APARENTE DO EXTRATO ETÉREO (CDAEE) DAS RAÇÕES FARELADA (F), FARELADA CONDICIONADA (FC), PELETIZADA A 2,5 MM (P2,5) E PELETIZADA A 4,75 MM (P4,75)	140

CAPÍTULO 5

TABELA 1 - COMPOSIÇÃO DA DIETA PRÉ-INCIAL PARA AS FASES PÓS-DESMAME	152
TABELA 2 - DESCRIÇÃO DAS COMPARAÇÕES DE DIETAS REALIZADAS.....	156
TABELA 3 - DESCRIÇÃO FÍSICA DAS RAÇÕES E DOS PELETES	157
TABELA 4 - RESULTADOS DE PREFERÊNCIA ALIMENTAR EXPRESSOS PELO CONSUMO MÉDIO DE RAÇÃO DIÁRIO (CRMD) EM KG DE ACORDO COM A FORMA DE PROCESSAMENTO DA DIETA	157

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	- Ampere
AGV	- Ácidos graxos voláteis
APC	- Antibiótico promotor de crescimento
BRA	- Bactérias resistentes aos antimicrobianos
°C	- Grau Celsius
CDAEB	- Coeficiente de digestibilidade aparente da energia bruta
CDAEE	- Coeficiente de digestibilidade aparente do extrato etéreo
CA	- Taxa de conversão alimentar
cm	- Centímetro
CRD	- Consumo médio de ração diário
cv	- Cavalo-vapor
DAMS	- Digestibilidade aparente da matéria seca
DGM	- Diâmetro geométrico médio
DPG	- Desvio padrão geométrico das partículas
EB	- Energia bruta
EDAMS	- Energia digestível aparente na matéria seca
ERG	- Enterococos resistentes a glicopeptídeos
FAO	- Food and Agriculture Organization
FDA	- Food and Drug Administration
g	- Grama
GPD	- Ganho de peso médio diário
kcal	- Quilocalorias
kg	- Quilograma
kWh	- Quilowatt-hora
m	- Metro
MAPA	- Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MBC	- Concentração bactericida mínima
mg	- Miligrama
MIC	- Concentração inibitória mínima

ml	- Mililitro
mm	- Milímetro
µm	- Micrometro
MRSA	- <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina
MS	- Matéria seca
mt	- Megatonelada
OIE	- Organização Mundial da Saúde Animal
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PDI	- Índice de durabilidade do pelete
ppm	- Parte por milhão
rpm	- Rotações por minuto
s	- segundo
TGI	- Trato gastrointestinal
ton	- Tonelada
VREF	- <i>Enterococcus faecium</i> resistente à vancomicina

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
CAPÍTULO 1	19
1 ESTRATÉGIAS PARA MELHORAR O DESEMPENHO DE LEITÕES DESMAMADOS: ANTIBIÓTICOS PROMOTORES DE CRESCIMENTO E PROCESSAMENTO DA DIETA	20
1.1 INTRODUÇÃO	21
1.2 UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS PROMOTORES DE CRESCIMENTO (APC) ...	23
1.2.1 <i>Histórico e situação mundial do uso de antibióticos como promotores de crescimento</i>	23
1.2.2 <i>Consequências da interrupção do uso de APC na União Européia</i>	29
1.2.2.1 Impacto da remoção dos APC na alimentação animal	31
1.2.2.2 Impacto da remoção dos APC na saúde animal	33
1.2.2.3 Impacto da remoção dos APC na resistência antimicrobiana de bactérias relacionadas com animais	35
1.2.3 <i>Mecanismos promotores de crescimento dos APC</i>	36
1.2.4 <i>Resistência antimicrobiana associada ao uso dos APC</i>	38
1.2.4.1 Consequências da resistência	43
1.2.5 <i>Perspectivas futuras</i>	45
1.3 PROCESSAMENTO E FORMA FÍSICA DA DIETA	47
1.3.1 <i>Moagem</i>	48
1.3.2 <i>Mistura</i>	49
1.3.3 <i>Tratamento térmico</i>	50
1.3.3.1. <i>Peletização</i>	50
1.3.4 <i>Importância do processamento e forma física da dieta na suinocultura</i>	52
1.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
CAPÍTULO 2	84
2 EFEITO DA COLISTINA E DA TILOSINA COMO ADITIVOS PROMOTORES DE CRESCIMENTO SOBRE O DESEMPENHO, INCIDÊNCIA DE DIARREIA E RESPOSTA IMUNE DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE	85
2.1 INTRODUÇÃO	86
2.2 MATERIAL E MÉTODOS	88
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	92
2.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	103
CAPÍTULO 3	110
3 EFEITO DA LINCOMICINA COMO ADITIVO PROMOTOR DE CRESCIMENTO SOBRE O DESEMPENHO E INCIDÊNCIA DE DIARREIA DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE	111
3.1 INTRODUÇÃO	112
3.2 MATERIAL E MÉTODOS	113

3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	116
3.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	120
CAPÍTULO 4.....	125
4 EFEITO DO PROCESSAMENTO E DA FORMA FÍSICA DA RAÇÃO SOBRE O DESEMPENHO DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE E DIGESTIBILIDADE DA DIETA	126
4.1 INTRODUÇÃO.....	127
4.2 MATERIAL E MÉTODOS.....	128
4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	134
4.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	141
CAPÍTULO 5.....	146
5 EFEITO DO PROCESSAMENTO E FORMA FÍSICA DA DIETA SOBRE A PREFERÊNCIA ALIMENTAR DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE.....	147
5.1 INTRODUÇÃO.....	148
5.2 MATERIAL E MÉTODOS.....	151
5.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	156
5.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	164
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	170
7. REFERÊNCIAS.....	172
8 ANEXOS.....	209
8.1 ANEXO I.....	209
8.2 ANEXO II.....	210

INTRODUÇÃO

Em menos de quatro décadas, a idade de desmame dos leitões foi reduzida de 56 para 21-28 dias. O principal objetivo de se desmamar os leitões mais cedo foi aumentar a produtividade, possibilitando menor intervalo entre partos e maior número de leitões produzidos por porca por ano (LIMA et al., 2009). No entanto, o desmame é um dos momentos mais estressantes da vida do suíno, pois nesse período os leitões são submetidos a uma série de desafios, tais como, separação abrupta da porca, transporte e manipulação, mudança de alimento e forma física da dieta, mistura com suínos de outras leitegadas, ambiente físico diferente, exposição aumentada a patógenos e antígenos alimentares ou ambientais (SILVA et al., 2012; CAMPBELL et al., 2013). Todos estes fatores ocasionam alterações marcantes na fisiologia, microbiologia e imunologia do trato gastrointestinal (TGI) (LALLÈS, 2007; GAGGIÀ et al., 2010; PLUSKE, 2013), podendo resultar em crescimento abaixo do ideal (LALLÈS et al., 2007; LALLÈS, 2008; SILVA et al., 2012), piora da eficiência alimentar, e elevada incidência de perturbações intestinais como diarreia (bacteriana e/ou de origem dietética), que ocorrem frequentemente e, por sua vez, podem causar mortalidade elevada (HALAS et al., 2007; LALLÈS, 2008; SILVA et al., 2012; HEO et al., 2013).

Durante mais de meio século, os antibióticos têm sido utilizados, em doses subterapêuticas na alimentação, como promotores de crescimento em momentos críticos como o desmame (SILVA et al., 2012; PLUSKE, 2013). A utilização de antibióticos promotores de crescimento (APC) possui como objetivo prevenir ou reduzir a incidência de microorganismos patogênicos no TGI, melhorando a taxa de crescimento e a eficiência alimentar, diminuir a mortalidade e prevenir infecções (SORENSEN et al., 2009; CHENG et al., 2014). Embora a eficiência dos APC já esteja bem documentada (CROMWELL, 2002), faltam bons estudos epidemiológicos conduzidos em circunstâncias modernas em condições de campo, com regimes de alimentação melhorada, para comparar com a situação de 40-60 anos atrás. Além disso, o uso de APC tem sido restringido em diversos países, em virtude da possibilidade do desenvolvimento de resistência bacteriana cruzada (VAN DER FELSKLERX et al., 2011; PLUSKE, 2013) e da emergente exigência dos importadores de

produtos livres de resíduos de antibióticos (BAGER et al., 2000; GALLOIS et al., 2009), o que levou à necessidade de se buscar alternativas viáveis que permitam aprimorar os mecanismos naturais de defesa dos animais e reduzir o uso massivo de antibióticos (VERSTEGEN; WILLIAMS, 2002; SEAL et al., 2013).

Considerando que o desmame é caracterizado por um período de jejum transitório (MODESTO et al., 2009; PLUSKE, 2013), e que a escassez de nutrientes neste período tem consequências dramáticas para a anatomia e fisiologia do TGI (LALLÉS, 2008), percebe-se que a composição da dieta e o manejo alimentar são críticos para solucionar os distúrbios pós-demame, pois podem reduzir o período de jejum e, conseqüentemente, as alterações intestinais decorrentes. Dessa forma, alterações no processamento e forma física da dieta podem tornar a dieta mais palatável e atrativa (SOLÀ-ORIOI et al., 2009), além de aumentar a digestibilidade dos nutrientes (KIL; STEIN, 2010) e, por conseguinte, garantir uma iniciação rápida da alimentação imediatamente após o desmame, a manutenção da função intestinal e garantir um bom crescimento dos leitões (SOLÀ-ORIOI et al., 2009), podendo ser uma alternativa ao uso dos APC.

Sendo assim, o objetivo desta tese foi avaliar o uso de estratégias para melhorar o desempenho de leitões desmamados, abordando o uso de APC e o processamento e forma física da dieta como alternativa. Para isso, a tese foi dividida em cinco capítulos: O primeiro capítulo abrange uma revisão de literatura sobre o uso de APC e sobre o processamento da dieta para leitões desmamados; O segundo capítulo consiste na avaliação da colistina e da tilosina como antibióticos promotores de crescimento sobre o desempenho, incidência de diarreia e resposta imune de leitões desmamados; O terceiro capítulo avalia o efeito da lincomicina sobre a incidência de diarreia e desempenho de leitões desmamados; O quarto capítulo avalia a influência de diferentes tipos de processamento e forma física da ração sobre parâmetros de desempenho zootécnico de leitões desmamados, bem como sobre a digestibilidade da dieta; e o quinto capítulo avalia o efeito de diferentes formas de processamento e forma física da dieta sobre a preferência alimentar de leitões desmamados.

REFERÊNCIAS

BAGER, F.; AARESTRUP, F. M.; WEGENER, H. C. Dealing with antimicrobial resistance - the Danish experience. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 80, n. 2, p. 223-228, 2000.

CAMPBELL, J. M.; CRENSHAW, J. D.; POLO, J. The biological stress of early weaned piglets. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 4, n. 1, p. 19, 2013.

CHENG, G.; HAO, H.; XIE, S.; WANG, X.; DAI, M.; HUANG, L.; YUAN, Z. Antibiotic alternatives: the substitution of antibiotics in animal husbandry? **Frontiers in Microbiology**, v. 5, article 217, p. 1-15, 2014.

CROMWELL, G. L. Why and how antibiotics are used in swine production. **Animal Biotechnology**, v. 13, p. 7–27, 2002.

GAGGIÀ, F.; MATTARELLI, P.; BIAVATI, B. Review: Probiotics and prebiotics in animal feeding for safe food production. **International Journal of Food Microbiology** v. 141, n. 1, p. S15–S28, 2010.

GALLOIS, M.; ROTHKOTTER, H. J.; BAILEY, M.; STOKES, C. R.; OSWALD, I. P. Natural alternatives to in-feed antibiotics in pig production: can immunomodulators play a role? **Animal: an international journal of animal bioscience**, v. 3, n. 12, p. 1644-1661, 2009.

HALAS, D.; HEO, J. M.; HANSEN, C. F.; KIM, J. C.; HAMPSON, D. J.; MULLAN, B. P.; PLUSKE, J. R. Organic acids, prebiotics and protein level as dietary tools to control the weaning transition and reduce post-weaning diarrhoea in piglets. **CAB Reviews Perspectives in Agriculture Veterinary Science Nutrition and Natural Resources**, v. 2, n. 79, p. 13, 2007.

HEO, J. M.; OPAPEJU, F. O.; PLUSKE, J. R.; KIM, J. C.; HAMPSON, D. J.; NYACHOTI, C. M. Gastrointestinal health and function in weaned pigs: a review of feeding strategies to control post-weaning diarrhoea without using in-feed antimicrobial compounds. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 97, n. 2, p. 207-237, 2013.

KIL, D. Y.; STEIN, H. H. Invited Review: Management and feeding strategies to ameliorate the impact of removing antibiotic growth promoters from diets fed to weanling pigs. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 90, n. 4, p. 447-460, 2010.

LALLÈS, J. P.; BOSI, P.; SMIDT, H.; STOKES, C. R. Weaning - a challenge to gut physiologists. **Livestock Science**, v. 108, n. 1-3, p. 82–93, 2007.

LALLÈS, J. P. Nutrition and gut health of the young pig around weaning: what news? **Archiva Zootechnica**, v. 11, n. 1, p. 5-15, 2008.

LIMA, G. J. M.; MORÉS, N.; SANCHES, R. L. As diarréias nutricionais na suinocultura. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 37, n. 1, p. 17-30, 2009.

MODESTO, M.; D'AIMMO, M. R.; STEFANINI, I.; TREVISI, P.; DE FILIPPI, S.; CASINI, L.; MAZZONI, M.; BOSI, P.; BIAVATI, B. A novel strategy to select Bifidobacterium strains and prebiotics as natural growth promoters in newly weaned pigs. **Livestock Science**, v. 122, p. 248–258, 2009.

PLUSKE, J. R. Feed- and feed additives-related aspects of gut health and development in weanling pigs. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 4, n. 1, p. 1-7, 2013.

SEAL, B. S.; LILLEHOJ, H. S.; DONOVAN, D. M.; GAY, C. G. Alternatives to antibiotics: a symposium on the challenges and solutions for animal production. **Animal health research reviews**, v. 14, n. 1, p. 78–87, 2013.

SILVA, S. Z.; THOMAZ, M. C.; WATANABE, P. H.; ROBLES HUAYNATE, R. A.; RUIZ, U. S.; PASCOAL, L. A. F.; SANTOS, V. M.; MASSON, G. C. I. H. Mananoligossacarídeo em dietas para leitões desmamados. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 49, n. 2, p. 102-110, 2012.

SOLÀ-ORIOI, D.; ROURA, E.; TORRALLARDONA, D. Feed preference in pigs: Effect of cereal sources at different inclusion rates. **Journal of Animal Science**, v. 87, n. 2, p. 562-570, 2009.

SORENSEN, M. T.; VESTERGAARD, E. M.; JENSEN, S. K.; LAURIDSEN, C.; HOJSGAARD, S. Performance and diarrhoea in piglets following weaning at seven weeks of age: Challenge with *E. coli* O 149 and effect of dietary factors. **Livestock Science**, v. 123, p. 314–321, 2009.

VAN DER FELLS-KLERX, H. J.; PUISTER-JANSEN, L. F.; VAN ASSELT, E. D.; BURGERS, S. L. Farm factors associated with the use of antibiotics in pig production. **Journal of Animal Science**, v. 89, n. 6, p. 1922–1929, 2011.

VERSTEGEN, M. W. A.; WILLIAMS, B. A. Alternatives to the use of antibiotics as growth promoters for monogastric animals. **Animal Biotechnology**, v. 13, p. 113–127, 2002.

CAPÍTULO 1

ESTRATÉGIAS PARA MELHORAR O DESEMPENHO DE LEITÕES DESMAMADOS: ANTIBIÓTICOS PROMOTORES DE CRESCIMENTO E PROCESSAMENTO DA DIETA

1 ESTRATÉGIAS PARA MELHORAR O DESEMPENHO DE LEITÕES DESMAMADOS: ANTIBIÓTICOS PROMOTORES DE CRESCIMENTO E PROCESSAMENTO DA DIETA

Strategies to improve the performance of weaned piglets: antibiotics growth promoters and diet processing

RESUMO

O estresse e o jejum transitório que ocorrem após o desmame na suinocultura estão associados com alterações marcantes na fisiologia, microbiologia e imunologia do trato gastrointestinal, sendo um período caracterizado por diarreia, redução do crescimento e aumento da mortalidade. Dessa forma, é comum a inclusão de antibióticos como aditivos na dieta de leitões desmamados com o objetivo de melhorar o desempenho, designados antibióticos promotores de crescimento (APC). Desde 1949 utilizam-se APC na produção animal, e embora sua eficiência já esteja bem documentada, seu uso para estes fins tem sido restringido em diversos países, em virtude da possibilidade do desenvolvimento de resistência bacteriana cruzada e da emergente exigência dos importadores de produtos livres de resíduos de antibióticos. A União Europeia (UE) proibiu todos os APC em 2006. No entanto, os APC ainda são frequentemente utilizados na maioria dos países fora da UE e a previsão é de que seu uso continue a crescer nos próximos anos, principalmente em países de renda média e baixa. A proibição do uso dos APC na UE tem provocado impactos não intencionais na indústria animal, principalmente em suínos desmamados, como o aumento de infecções e a diminuição da produção animal. Além disso, a quantidade total de antibióticos utilizados em animais aumentou, porque o uso de antibióticos terapêuticos foi significativamente aumentado em função da alta incidência de doenças resultante da proibição. Para minimizar as consequências econômicas associadas com a remoção dos APC na suinocultura, a busca de alternativas eficazes é um imperativo. Certo número de estratégias nutricionais tem sido sugerido como alternativas aos APC, como a inclusão de aditivos pro e prebióticos, simbióticos, acidificantes, extratos herbais e vacinas. Dentre estas estratégias, o processamento e a manipulação da forma física da dieta podem ter efeitos benéficos sobre o desempenho de leitões recém-desmamados e efeito profilático em distúrbios gastrointestinais. A peletização da dieta é o tipo de processamento mais comumente empregado na suinocultura, e vários estudos demonstram melhora no desempenho de leitões em comparação a dieta farelada, o que pode ser resultado de maior digestibilidade dos nutrientes, melhor palatabilidade da dieta, e redução do tempo de consumo do alimento, podendo dessa forma ser considerada uma importante alternativa ao uso dos APC ao desmame.

Palavras-chave: Desmame. Melhoradores de desempenho. Peletização. Resistência bacteriana. Suínos.

ABSTRACT

Stress and transient fasting that occur after weaning in swine production are associated with marked changes in physiology, microbiology, and immunology of the gastrointestinal tract, being a period characterized by diarrhea, reduced growth, and increased mortality. Thus, it is common to include antibiotics as additives in the diet of weaned piglets in order to improve performance, called antibiotic growth promoters (AGP). AGP have been used in animal production since 1949, and although their efficiency is already well documented, their use for these purposes has been restricted in several countries because of the possibility of developing bacterial cross-resistance and the emerging requirement of importers of products free of antibiotic residues. The European Union (EU) banned all AGP in 2006. However, AGP are still frequently used in most countries outside the EU and their use is expected to continue to grow in the coming years, especially in middle and low income countries. The ban on the use of AGP in the EU has led to unintended impacts on the animal industry, especially on weaned pigs, such as increased infections and declining of animal production. In addition, the total amount of antibiotics used in animals increased, since the use of therapeutic antibiotics was significantly increased in view of the high diseases incidence resulting from the ban. To minimize the economic consequences associated with the removal of AGP in swine, the search for effective alternatives is an imperative. A number of nutritional strategies have been suggested as alternatives to AGP, such as the inclusion of pro and prebiotic additives, symbiotics, acidifiers, herbal extracts and vaccines. Among these strategies, the processing and manipulation of the physical form of the diet can have beneficial effects on the performance of recently weaned piglets and prophylactic effect in gastrointestinal disorders. Pelletization is the most commonly used type of processing in swine production, and several studies have demonstrated an improvement in piglet performance as compared to mash diet, which may be the result of higher nutrient digestibility, better dietary palatability, and reduced time to consume the food, thus being considered an important alternative to the use of AGP at weaning.

Key-words: Bacterial resistance. Pelletizing. Performance enhancers. Swine. Weaning.

1.1 INTRODUÇÃO

O desmame de suínos nas condições comerciais modernas proporciona estresse (ambiental, nutricional, psicológico/social) e está associado com alterações marcantes na fisiologia, microbiologia e imunologia do trato gastrointestinal (TGI) (CASTILLO-SOTO et al., 2004; LALLÈS, 2007; GAGGIÀ et al., 2010; PLUSKE, 2013). Conseqüentemente, o período após o desmame é geralmente caracterizado por crescimento abaixo do ideal (BARK et al., 1986; PLUSKE et al., 1997; LALLÈS et al., 2007; LALLÈS, 2008), redução da eficiência alimentar e elevada incidência de

perturbações intestinais com diarreia (bacteriana e/ou origem dietética) que ocorrem frequentemente e, por sua vez, podem causar mortalidade elevada (HAMPSON, 1994; VENTE SPREEUWENBERG et al., 2003; VIOLA; VIEIRA, 2003; HALAS et al., 2007; LALLÈS, 2008; HEO et al., 2013).

A imaturidade fisiológica do trato digestório por ocasião do desmame é um dos maiores transtornos à nutrição do suíno nessa etapa do desenvolvimento (MIGUEL et al., 2011). Estes períodos são caracterizados por queda imediata, mas transitória, na ingestão de alimento, o que leva a subnutrição e prejudica o crescimento dos animais (MODESTO et al., 2009; PLUSKE, 2013). A retomada da ingestão normal de alimento após o desmame é altamente variável entre os indivíduos e leva até duas semanas para leitões recuperarem os níveis pré-desmame de ingestão de energia (LE DIVIDICH; SÈVE, 2000). O primeiro órgão a sofrer com a escassez de nutrientes imediatamente após o desmame é o TGI e isso tem consequências dramáticas para a sua anatomia e fisiologia, incluindo a função de barreira contra antígenos nocivos e agentes patogênicos (LALLÈS, 2008). Portanto, a composição da dieta e o manejo alimentar parecem ser críticos para solucionar os distúrbios pós-desmame.

Há mais de meio século, o uso preventivo de antibióticos promotores de crescimento (APC) em dietas de desmame tem contribuído amplamente para aliviar as consequências do estresse pós desmame (UTIYAMA et al., 2006; PLUSKE, 2013). No entanto, o aumento da preocupação sobre a resistência bacteriana aos antibióticos em humanos e animais (AMEZCUA et al., 2002; WEGENER, 2006; SMITH et al., 2010) levaram a proibição parcial e, em seguida, proibição total da utilização de tais aditivos na alimentação animal na União Européia em janeiro de 2006 (EC, 2003; LALLÈS, 2008; PLUSKE, 2013). Apesar disso, a alimentação medicada de desmame ainda é uma prática comum em alguns países como o Brasil, devido à falta de soluções alternativas completamente satisfatórias para manter os distúrbios pós-desmame sob controle. APC podem agir por meio de vários mecanismos que operam tanto localmente no TGI como sistemicamente (ANDERSON et al., 1999; CROMWELL, 2002), e nenhuma substância alternativa pode fazer o mesmo por si só (LALLÈS, 2008).

As consequências da remoção dos APC incluem redução do peso corporal e eficiência da conversão alimentar, menor uniformidade e aumento da utilização de

antibióticos terapêuticos (PLUSKE, 2013). Sendo assim, houve a necessidade de se buscar alternativas viáveis que permitam aprimorar os mecanismos naturais de defesa dos animais e reduzir o uso massivo de antibióticos (VERSTEGEN; WILLIAMS, 2002; SEAL et al., 2013). Diversas pesquisas avaliam o impacto de uma vasta gama de alternativas como vacinas antibacterianas, agentes imunomoduladores, bacteriófagos e suas lisinas, peptídeos antimicrobianos (AMP), inibidores de quorum bacteriano, biofilme e virulência, ingredientes alimentares (por exemplo, conteúdo de aminoácidos e proteínas da dieta, conteúdo mínimo de fatores antinutricionais, suprimento de fatores de crescimento e imunoglobulinas), alterações no processamento e forma física da dieta, e aditivos alimentares (por exemplo, probióticos, prebióticos, simbióticos, extratos vegetais e acidificantes) sobre aspectos da saúde do TGI e desenvolvimento em suínos (UTIYAMA et al., 2006; COOK; TROTT, 2010; MILLET; MAERTENS, 2011).

Dessa forma, o objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre estratégias que podem ser utilizadas para melhorar o desempenho de leitões desmamados, abordando o uso de antibióticos como promotores de crescimento, bem como a polêmica atual sobre seu uso, e o processamento da dieta como alternativa.

1.2 UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS PROMOTORES DE CRESCIMENTO (APC)

1.2.1 Histórico e situação mundial do uso de antibióticos como promotores de crescimento

A introdução de agentes antimicrobianos na medicina e na medicina veterinária tem sido uma das conquistas mais significativas do século XX. Os primeiros agentes antimicrobianos foram introduzidos na década de 1930, e um grande número de novos compostos foi descoberto nas décadas seguintes (AARESTRUP, 2015). As primeiras observações sobre o efeito inibitório do fungo *Penicillium* sobre bactérias parecem ter sido feitas por Sir John Burdon-Sanderson em 1871 e Joseph Lister em 1872 (FRASER-MOODIE, 1971; MACFARLANE, 1984). Em 1928, Alexander Fleming fez observações semelhantes (FLEMING, 1929) e, quando mais tarde tornou-se possível purificar a penicilina (ABRAHAM et al., 1941), o caminho foi aberto para seu uso terapêutico. Desde então, grande número de outros agentes antimicrobianos foram

descobertos e introduzidos para uso humano e veterinário e, ao longo dos últimos 50 anos, os agentes antimicrobianos tornaram-se a fundamentação dos tratamentos de infecção bacteriana em humanos e animais (CHENG et al., 2014).

A introdução de agentes antimicrobianos na agricultura logo após a Segunda Guerra Mundial causou uma revolução no tratamento de muitas doenças infecciosas nos animais (PRESCOTT, 2006). Na produção moderna de alimentos para animais, tal como na medicina humana, os agentes antimicrobianos são utilizados terapêuticamente para o tratamento específico de infecções em animais clinicamente doentes, preferencialmente com diagnóstico bacteriológico. No entanto, além disso, os agentes antimicrobianos são agora usados de várias maneiras que são exclusivas para a produção pecuária (AARESTRUP, 2015); como metafilática: tratamento de animais clinicamente saudáveis pertencentes ao mesmo rebanho ou baia de animais com sinais clínicos; como profilática: tratamento de animais saudáveis em um período em que eles estão estressados ou de outras maneiras visando prevenir a doença; para a erradicação: o uso de agentes antimicrobianos por um período de tempo definido para erradicar um patógeno específico. No entanto, um dos modos mais controversos do uso de agentes antimicrobianos para o rebanho tem sido a promoção do crescimento: a inclusão de agentes antimicrobianos continuamente na ração animal para melhorar o crescimento. Considerando que o uso de agentes antimicrobianos para terapia, profilaxia ou metafilaxia, em alguns casos pode parecer lógico e cientificamente embasado, o uso de agentes antimicrobianos para a promoção do crescimento tem sido uma questão de debate intenso nas últimas décadas (AARESTRUP, 2015).

Os primeiros indícios de efeito benéfico dos antibióticos na produção de aves e suínos foram relatados por Moore et al. (1946) e Jukes et al. (1950), respectivamente. A utilização de doses subterapêuticas de antibióticos na ração animal possui como objetivo a prevenção ou redução da incidência de microorganismos no TGI, melhorando a taxa de crescimento e a eficiência alimentar, diminuição da mortalidade e prevenção de infecções (CROMWELL et al., 1996; WEBER et al., 2001; FEDALTO et al., 2002; KYRIAKIS et al., 2002; UTIYAMA et al., 2006; SORENSEN et al., 2009; CHENG et al., 2014).

Os agentes antimicrobianos para promoção do crescimento têm sido comumente utilizados nos EUA desde 1949, e desde 1953 no Reino Unido (SWANN, 1969). A *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos aprovou o uso de antibióticos como aditivos para animais sem prescrição veterinária em 1951 (JONES; RICKE, 2003). Também nos anos 50 e 60, cada estado europeu aprovou seus próprios regulamentos nacionais sobre o uso de antibióticos em alimentos para animais (CASTANON, 2007).

Nos anos seguintes, um grande número de substâncias com atividade antimicrobiana foi introduzido na produção agrícola moderna e, nas últimas décadas, a produção animal industrializada continuamente usou suplementos antibióticos nos alimentos para animais. Esta introdução é apoiada por um grande número de estudos experimentais que mostram benefício para o crescimento (AARESTRUP, 2000), mas faltam bons estudos epidemiológicos de longo prazo, conduzidos em circunstâncias modernas em condições de campo, com regimes de alimentação melhorada, para comparar com a situação de 40-60 anos atrás. Tem-se argumentado que esse uso é essencial para alimentar o mundo com proteína animal, mas dados mais recentes sugerem que a importância dos APC pode ser superestimada (EMBORG et al., 2001; COLLIGNON et al., 2005; GRAHAM et al., 2007; AARESTRUP et al., 2010).

Embora a eficiência dos antibióticos como promotores do crescimento em aumentar a taxa de crescimento, melhorar a utilização do alimento e reduzir a mortalidade em doenças clínicas já esteja bem documentada (CROMWELL, 2002), seu uso para estes fins tem sido restringido em diversos países, em virtude da possibilidade do desenvolvimento de resistência bacteriana cruzada (resulta em menor eficiência dos antimicrobianos na terapia animal e humana) (VAN DEN BOGAARD; STOBBERINGH, 1999; BAGER et al., 2000; CARROLL, 2003; VAN DER FELLS-KLERX et al., 2011; PLUSKE, 2013) e da emergente exigência dos importadores de produtos livres de resíduos de antibióticos (CORPET, 1995; SILVA, 2000; BAGER et al., 2000; GALLOIS et al., 2009).

Dados exatos para a quantidade mundial utilizada de agentes antimicrobianos não estão disponíveis. Em geral, é muito difícil obter boas informações sobre o consumo de agentes antimicrobianos na medicina humana e veterinária, bem como as

quantidades adicionadas aos alimentos para fins de promoção do crescimento. Os números exatos são raros, e as estimativas eram até recentemente disponíveis somente para alguns países (AARESTRUP, 2015).

Nos Estados Unidos, o consumo total de agentes antimicrobianos aumentou enormemente entre 1950 e 1978. Em 1951, foram produzidas 110 toneladas para adição à alimentação animal e outras aplicações, enquanto que 580 toneladas foram produzidas para uso médico em seres humanos e animais (BLACK, 1984). Em 1978, esse número havia aumentado para 5.580 toneladas como aditivos para alimentação animal e 6.080 para uso médico. Assim, um aumento de 50 e 10 vezes, respectivamente. Até recentemente, não havia dados oficiais disponíveis sobre o uso de agentes antimicrobianos nos EUA. No entanto, a partir de 2010, a FDA informou sobre o consumo interno total. Em 2011, a utilização doméstica total foi comunicada em 13.542 toneladas (FDA, 2014), ou seja, mais do que a utilização combinada de animais e humanos em 1978. A produção total de carne nos EUA foi de 42.452.759.000 kg em 2011 (FAOSTAT, 2014), o que equivaleria a 319 mg de antibióticos por kg de carne produzida. Isto é consideravelmente mais elevado do que para qualquer país da Europa (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2013). Para os seres humanos nos EUA, um total de 3.290 toneladas de antibióticos foi vendido em 2011 (FDA, 2012a). A comparação direta com as quantidades utilizadas para animais é difícil porque não são as mesmas classes de fármacos. No entanto, em quantidades totais, o uso para animais é aproximadamente quatro vezes maior do que para uso humano. Dezesete agentes antimicrobianos (12 antibióticos e cinco quimioterapêuticos) são atualmente aprovados pela FDA para utilização na alimentação de suínos nos Estados Unidos (KIL; STEIN, 2010).

O Centro de Medicina Veterinária da FDA publicou recentemente uma "Orientação para a Indústria" que descreve os requisitos de rótulo e as restrições recomendadas sobre o uso de antibióticos em animais produtores de alimentos (ALLEN et al., 2013). Este documento descreve as limitações voluntárias sobre o uso de antibióticos com base na avaliação de risco do desenvolvimento de resistência e sobre a importância de um determinado antibiótico para a terapia humana. Os dois temas orientadores da avaliação dos riscos consistiram no fato de os antibióticos deverem

apenas ser utilizados para a prevenção, o controle e o tratamento de determinadas doenças dos animais e uma exigência de envolvimento do veterinário na decisão de utilizar antibióticos (FDA, 2012b).

Já os países europeus começaram a levantar preocupações sobre o uso de antimicrobianos como promotores de crescimento na produção de alimentos para animais logo após a primeira aprovação de drogas para este uso no início da década de 1950. Em 1969, o Comitê Swann, criado pelo governo britânico, publicou um relatório pedindo o uso restrito de APC para reduzir o risco de desenvolvimento de resistência a medicamentos usados na medicina humana. Suas recomendações levaram à retirada da penicilina, estreptomicina e tetraciclina da lista de APC autorizados em muitos países europeus em 1972-1974 (COGLIANI et al., 2011).

Em 1980, as autoridades suecas começaram a recolher dados sobre a utilização de antimicrobianos na agricultura e, em 1986, a Suécia tornou-se a primeira nação a eliminar o uso de antimicrobianos promotores do crescimento (AARESTRUP, 2003; CASTANON, 2007). Os agricultores suecos pediram essa proibição em parte porque um relatório de 1984 afirmou que a confiança do consumidor na segurança da carne caiu depois de saber que 30 toneladas por ano de antibióticos estavam sendo usados na Suécia na produção de alimentos para animais (COGLIANI et al., 2011).

Em 1993, houve relatos de enterococos resistentes a glicopeptídeos (ERG) isolados de animais de produção na Inglaterra (BATES et al., 1993). Esta descoberta foi inesperada porque os glicopeptídeos não haviam sido aprovados para tratamento de infecções em animais. A avoparcina, no entanto, estava em uso como promotor de crescimento antimicrobiano (AARESTRUP, 2003). Em resposta aos relatórios do ERG, foi realizado levantamento da resistência à avoparcina utilizando isolados de explorações avícolas convencionais e orgânicas (AARESTRUP, 1995). Nenhuma ligação foi feita entre a resistência em bactérias de animais de produção e a infecção em seres humanos. No entanto, os resultados levaram à primeira proibição de um promotor de crescimento antimicrobiano. A avoparcina foi proibida na Dinamarca em 1995. A proibição da avoparcina foi em resposta às preocupações de que a sua utilização tenha criado um reservatório animal de ERG e que este representava um risco potencial para a saúde pública (OMS, 2003).

Em 1997, a Comissão da União Europeia proibiu a avoparcina em todos os Estados-Membros da União Europeia (UE) (DIBNER; RICHARDS, 2005; COGLIANI et al., 2011). Em janeiro de 1998, a Dinamarca proibiu o promotor de crescimento antimicrobiano virginiamicina e, em fevereiro de 1998, os produtores dinamarqueses de bovinos e de frangos interromperam voluntariamente a utilização de todos os APC, assim como os produtores de suínos para terminação (OMS, 2003). Em julho e setembro de 1999, a Comissão Europeia proibiu outros promotores de crescimento individuais porque pertenciam a classes de antimicrobianos também utilizados em seres humanos (tilosina, espiramicina, bacitracina e virginiamicina) ou eram considerados como de risco de toxicidade ocupacional inaceitável (olaquinox e carbadox). Em dezembro de 1999, a indústria suína dinamarquesa suspendeu voluntariamente a utilização de todos os APC restantes em suínos com menos de 35 kg (OMS, 2003). Assim, a Dinamarca restringiu o uso de antimicrobianos para uso terapêutico, para somente com receita médica, desde janeiro de 2000. O uso de anticocidanos na indústria avícola ainda é permitido. Os países membros da União Europeia proibiram todos os APC em 2006 de acordo com o Regulamento 1831/2003 (EC, 2003).

A partir de 2010 foi implementada vigilância obrigatória para o consumo de antimicrobianos na União Europeia. Em 2011, foram disponibilizados dados de 25 Estados-Membros, tendo sido utilizados 8.481 toneladas de antimicrobianos nestes 25 países (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2013).

No Brasil, não foram encontrados dados representativos da quantidade de antimicrobianos utilizados pela indústria como aditivos promotores de crescimento, mas seu uso é permitido e atualmente 17 agentes antimicrobianos são autorizados pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) para uso na alimentação animal como aditivos melhoradores de desempenho, sendo eles: avilamicina, bacitracina metileno disalicilato, bacitracina de zinco, clorexidina, enramicina, flavomicina, halquinol, lasalocida, lincomicina, monensina, narasina, ractopamina, salinomicina, tiamulina, tilosina, virginiamicina, zilpaterol (MAPA, 2015). Em 22 de novembro de 2016, o MAPA publicou a Instrução Normativa nº 45 (BRASIL, 2016), com a finalidade de proibir, em todo o território nacional, a importação e a fabricação da substância antimicrobiana sulfato de colistina, com a finalidade de aditivo zootécnico

melhorador de desempenho na alimentação animal. De acordo com o MAPA, a proibição dessa substância é baseada nas recomendações dos organismos internacionais, como a Organização Mundial da Saúde (OMS), devido a possível impacto na saúde humana. Segundo a OMS, o sulfato de colistina é uma substância antimicrobiana criticamente importante para a saúde humana. Por isso, após a avaliação técnico-científica dessa substância como aditivo zootécnico melhorador de desempenho e considerando a recomendação da OMS, o uso dessa substância em rações foi proibido (MAPA, 2016).

As estimativas globais sobre o consumo de antimicrobianos não estão disponíveis no momento, mas parece provável que o consumo em animais de produção ultrapasse o consumo para os seres humanos (AARESTRUP, 2012). Os APC são ainda frequentemente utilizados na maioria dos países fora da UE (VAN BOECKEL et al., 2015). Nos países de renda média e baixa, o aumento dos rendimentos tem impulsionado um crescimento sem precedentes na demanda por proteína animal (TILMAN et al., 2011) e, como resultado, a biomassa global de animais criados para alimentação agora excede a biomassa global de seres humanos (FAOSTAT, 2015). Na Ásia, a ingestão diária de proteína animal aumentou de sete gramas *per capita* por dia para 25 g/*per capita*/dia entre 1960 e 2013 (FAOSTAT, 2015). Para atender a essa demanda, países como Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul (BRICS) mudaram para sistemas de produção intensiva altamente eficiente em termos de custos e verticalmente integrados. Como esses sistemas de produção exigem antimicrobianos para manter os animais saudáveis e manter a produtividade, o aumento dos rendimentos nos países em transição está efetivamente impulsionando o aumento do consumo de antimicrobianos e, portanto, a resistência antimicrobiana (VAN BOECKEL et al., 2015).

1.2.2 Consequências da interrupção do uso de APC na União Européia

A proibição do uso de APC tem provocado impactos não intencionais na indústria de produção animal na União Européia, como o aumento de infecções nos animais, principalmente doenças entéricas (CASEWELL et al., 2003), e a diminuição da eficiência na produção animal. Enquanto isso, a quantidade total de antibióticos

utilizados em animais aumentou, porque o uso de antibióticos terapêuticos e desinfetantes foi significativamente aumentado em função da alta incidência de doenças resultante da proibição (CHENG et al., 2014).

Na Suécia, onde os APC não têm sido utilizados desde 1986, a suspensão do uso resultou em aumento na quantidade de medicação prescrita usada na produção de suínos (MUDD et al., 1998). Na Dinamarca, a interrupção do uso de APC resultou em aumento dos problemas com diarreia pós-desmame e infecções crônicas de leitões recém-desmamados devido a *Lawsonia intracellularis*, o que provocou redução no ganho de peso e aumento da mortalidade (CALLESEN, 2002; KJELDTSEN, 2002). Como resultado destes problemas, o uso terapêutico de antibióticos na Dinamarca aumentou após a remoção dos APC das dietas de suínos (CASEWELL et al., 2003).

As políticas da Dinamarca são apoiadas pelo programa DANMAP (Programa Dinamarquês de Monitorização e Investigação da Resistência Antimicrobiana), estabelecido em 1995 (JENSEN; HAYES, 2014). Os outros esforços para reduzir a utilização de antimicrobianos na produção animal incluem a limitação dos lucros veterinários das vendas de antimicrobianos e o aumento da supervisão e regulamentação de práticas veterinárias e prescrições - tornado possível através de um sistema de monitorização - VETSTAT - que recolhe e processa registros de consumo de drogas em rebanhos animais (STEGE et al., 2003; AARESTRUP, 2010). Visto que aproximadamente 80% do consumo veterinário de agentes antimicrobianos é utilizada na produção de suínos (DANMAP, 2003; DANMAP, 2012; AARESTRUP, 2015), grande parte do impacto e preocupação tem sido com os efeitos na produção de suínos.

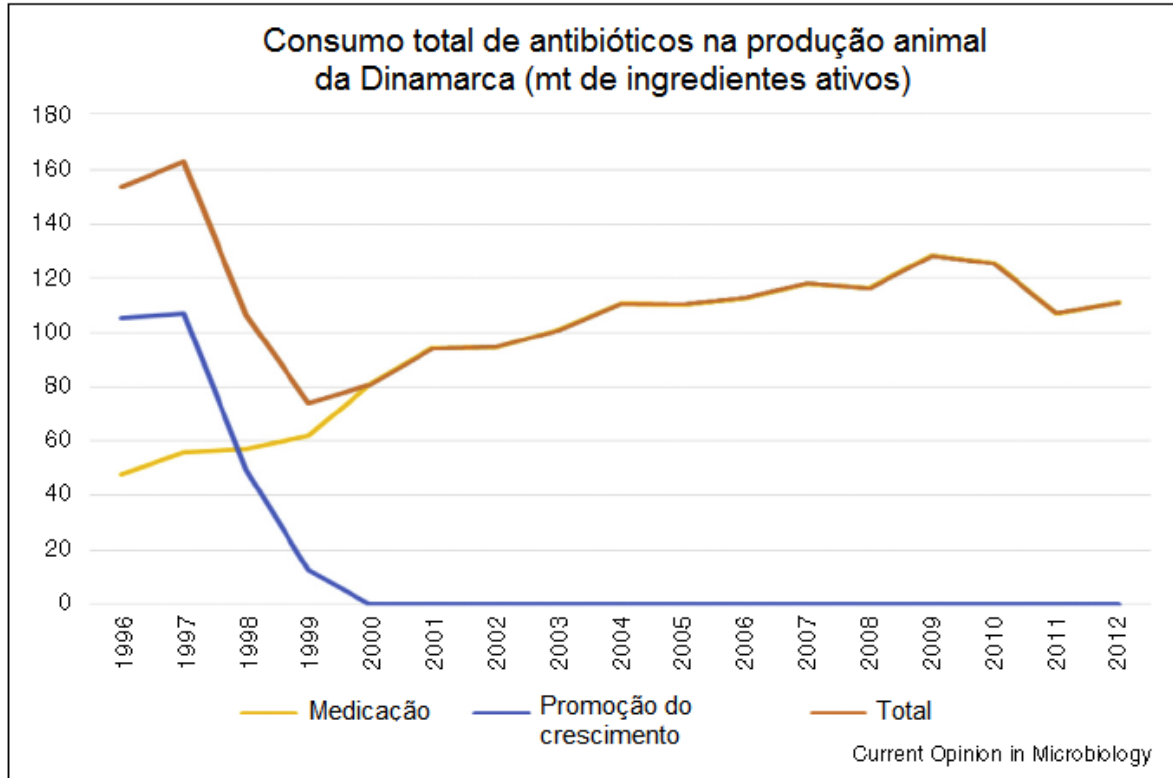
Em julho de 2010, o governo dinamarquês mudou de tática para tratar das preocupações mais amplas da resistência antimicrobiana e do uso excessivo de antimicrobianos (DANMAP, 2010; ANDREASEN et al., 2012). A Administração Dinamarquesa de Veterinária e Alimentação adotou o esquema do “Cartão Amarelo” para diminuir o consumo total de antimicrobianos no setor suíno, através da supervisão das práticas de prescrição dos agricultores, monitoradas através dos dados do VETSTAT (AARESTRUP, 2015). Os produtores que utilizarem antimicrobianos acima do limiar estabelecido por animal sofrem um aviso (cartão amarelo) e medidas de acompanhamento. O limiar é definido pela idade animal. Falhas em se fixar abaixo do

limiar levam a uma ordem para receber visitas de um veterinário para segunda opinião e monitorização adicional, ambas pagas pelos próprios produtores. Se ainda não houver resolução, o produtor recebe um cartão vermelho e é necessário diminuir ou modificar seu tamanho de rebanho (DANMAP, 2010; ANDREASEN et al., 2012). Uma das intenções do esquema do cartão amarelo é deslocar mais para o produtor os incentivos e a responsabilidade pelo uso de antimicrobianos.

1.2.2.1 Impacto da remoção dos APC na alimentação animal

Em termos de medição do efeito inicial do uso antimicrobiano para animais de produção na Dinamarca, a proibição dos APC foi um sucesso (AARESTRUP et al., 2001; EVANS; WEGENER, 2003; WEGENER, 2003; BAGER et al., 2007; HAMMERUM et al., 2007a; AARESTRUP et al., 2010). O uso caiu drasticamente para o menor em 1999 (figura 1), quando sua utilização para a promoção do crescimento chegou ao fim e as ocorrências de resistência para as bactérias relacionadas com APC foram reduzidas (por exemplo, os níveis de ERG em animais) (WEGENER, 2003; HAMMERUM et al., 2007a). As estimativas iniciais do impacto econômico sobre os produtores foram relativamente baixas (OMS, 2003), embora o ganho de peso médio diário não tenha aumentado à taxa daquele antes da proibição (AARESTRUP et al., 2010). As estimativas de custos iniciais para a Dinamarca não incluíam os custos dos investimentos em instalações e outros ajustes que foram relativamente grandes para alguns produtores. Alguns produtores foram capazes de se adaptar às mudanças mais facilmente do que outros (HAYES et al., 2001; OMS, 2003; KJELDSEN, 2006). Inicialmente (1998 a 2001) houve diminuição no consumo total de antimicrobianos; no entanto, o uso de antimicrobianos para fins terapêuticos aumentou até 2003, especialmente pelo consumo dos suínos desmamados (DANMAP, 2004; GRAVE et al., 2006). O uso antimicrobiano total cresceu durante a década de 2000, em proporção aproximada ao crescimento do tamanho da indústria de suínos dinamarqueses, atingindo um pico recente em 2009 (DANMAP, 2012).

FIGURA 1 - CONSUMO TOTAL DE ANTIBIÓTICOS NA PRODUÇÃO ANIMAL DA DINAMARCA.



Fonte: Adaptado de Jensen e Hayes (2014).

A eliminação completa de APC em janeiro de 2000 causou problemas significativos de saúde e bem-estar animal em leitões recém-desmamados. No período de 2003 a 2004, o consumo veterinário de antimicrobianos prescritos aumentou acentuadamente a uma taxa 10% maior do que o aumento da população de suínos (DANMAP, 2004; VIGRE et al., 2010). Os tratamentos para doenças respiratórias e doenças gastrointestinais ao desmame foram particularmente importantes e representaram grande parcela do aumento (KJELDSEN, 2002).

Apesar das políticas para restringir o uso, o consumo antimicrobiano total para animais de produção aumentou 36%, durante o período de 2001 a 2009 (figura 1) (DANMAP, 2012). O aumento do número de suínos produzidos contribuiu para o aumento, assim como uma diminuição no preço relativo de alguns dos antimicrobianos comumente utilizados, o que incentivou o uso de antimicrobianos em relação a outras técnicas de gestão de doenças, como a vacinação (AARESTRUP et al., 2010).

Os efeitos mais duros do esquema do “cartão amarelo” levaram a redução de 12,5% no uso de antimicrobianos no segundo semestre de 2010 e redução ainda maior em 2011 (DANMAP, 2012; ANDREASEN et al., 2012; AARESTRUP, 2015). No entanto, a menor utilização pode ter levado ao surgimento de problemas de saúde animal. O uso de antimicrobianos em suínos se restabeleceu em 2012 (figura 1), aumentando 8-9%, embora a produção total de suínos tenha caído 1,2% (DANMAP, 2012). Não está claro se este aumento foi uma ocorrência de uma só vez ou uma indicação de que os produtores de suínos foram lentos para solicitar o tratamento de suínos doentes em resposta à ameaça do cartão amarelo (JENSEN; HAYES, 2014). O aumento também pode ser devido à criatividade considerável de alguns agricultores, empresas farmacêuticas e veterinários em estabelecer níveis de consumo muito próximos dos limiares aceitáveis (AARESTRUP, 2015). No entanto, esta experiência também mostra que é necessário manter pressão constante sobre as restrições.

1.2.2.2 Impacto da remoção dos APC na saúde animal

Os dados da avicultura na Dinamarca coletados de novembro de 1995 a julho de 1999 mostram pouco efeito da interrupção da APC em termos de produtividade ou mortalidade (EMBORG et al., 2002; AARESTRUP, 2015), especialmente quando alternativas foram usadas para compensar parcialmente a perda de APC. Com base nos registros de mortalidade, as mortes por enterite necrótica em aves não aumentaram após a proibição de APC. Deve-se notar, contudo, que o consumo do anticoccidiano ionóforo salinomicina, que tem atividade contra *Clostridium perfringens* (WATKINS et al., 1997; ELWINGER et al., 1998; MARTEL et al., 2004), tem aumentado de forma constante na Dinamarca desde a proibição dos APC, o que pode refletir as tentativas dos produtores em utilizar esta droga para controlar a enterite necrótica.

A restrição do uso de APC na produção de suínos apresentou maiores desafios. Em contraste com frangos de corte, a eliminação de APC para suínos foi associada a aumento nos problemas de saúde para os animais, especialmente entre os recém-desmamados, como diarreia pós-desmame e infecções crônicas, que levaram a redução de ganho de peso (de 422 g em 1995 para 415 g/d em 2001) e aumento da mortalidade (aumento de 2,7 a 3,5% na mortalidade de 1995 para 2001) (KJELDTSEN,

2002; CALLESEN, 2003; OMS, 2003; KJELDSEN, 2006; AARESTRUP et al., 2010; KIL; STEIN, 2010; VIGRE et al., 2010; HOLT et al., 2011). A maioria dos terminadores apresentou poucos problemas de saúde atribuídos à remoção dos APC. Algumas perdas iniciais de produtividade entre suínos de terminação foram compensadas por menores custos de não usar APC e de melhores práticas de manejo e alimentação.

Estudo conduzido por Alban et al. (2013) avaliou possíveis consequências do esquema do “cartão amarelo” na saúde animal. Os dados da inspeção de carne de suínos de terminação mostraram lesões aumentadas e problemas associados à peritonite crônica e enterite crônica, problemas que poderiam ser atribuídos aos agricultores reduzindo o tratamento antimicrobiano contra a infecção gastrointestinal. Ao mesmo tempo, o aumento do uso de vacinas pode ter tido efeitos positivos sobre a melhoria do estado de infecções respiratórias (ALBAN et al., 2013). Evidências anteriores mostram que os produtores podem alterar as práticas de manejo e alimentação para reduzir os problemas de saúde animal, especialmente para os leitões desmamados (HEO et al., 2010; KIL; STEIN, 2010). Além disso, os produtores têm feito maior uso de vacinas, a fim de prevenir as doenças (ALBAN et al., 2013). Tanto as mudanças de manejo quanto a vacinação têm implicações no aumento dos custos de produção (HAYES et al., 2001; KIL; STEIN, 2010).

Para superar o aumento da taxa de mortalidade e morbidade devido à proibição dos APC, várias alternativas/substituições foram propostas (SEAL et al., 2013), como seleção genética, regimes de alimentação selecionados, investimentos em biossegurança, vacinas antibacterianas, agentes imunomoduladores, bacteriófagos e suas lisinas, peptídeos antimicrobianos, pró-pré e simbióticos, extratos vegetais, inibidores de quorum bacteriano, biofilme e virulência, e enzimas alimentares (MILLET; MAERTENS, 2011). No entanto, todas essas práticas implicam em aumento dos custos de produção (HAYES et al., 2001; KIL; STEIN, 2010). Percebe-se que os produtores mais bem-sucedidos e maiores conseguiram fazer os ajustes com mais facilidade do que as unidades menores e menos produtivas (JENSEN; HAYES, 2014).

1.2.2.3 Impacto da remoção dos APC na resistência antimicrobiana de bactérias relacionadas com animais

Há evidências de que o término do uso dos APC reduziu o reservatório de resistência antimicrobiana nos animais de produção, porém o aumento do uso terapêutico de antimicrobianos, assim como o aumento das importações de carne, contribuíram para a resistência contínua. Outros efeitos sobre a resistência contínua podem ser indiretos (AARESTRUP et al., 2001; OMS, 2003; ALBAN et al., 2008; DOYLE et al., 2013). A proibição da avoparcina em 1995 foi associada à redução substancial da ocorrência de *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina (VREF) isolado de amostras fecais de frangos de corte. No entanto, não foi observada redução semelhante nas amostras de VREF de suínos e VREF persistiu durante vários anos após a interrupção do uso da avoparcina. Não foi até a cessação do uso de outro agente antimicrobiano, o macrolídeo tilosina, que a ocorrência de VREF diminuiu (AARESTRUP et al., 2001; HAMMERUM et al., 2007a; HAMMERUM et al., 2010).

A persistência da resistência antimicrobiana é atribuída a animais, produtos cárneos dinamarqueses e produtos cárneos importados, com níveis geralmente mais elevados de resistência encontrados em produtos importados, incluindo a bactéria *Salmonella* e *Campylobacter jejuni* (HALD et al., 2007; HAMMERUM et al., 2007a; SKØT-RASMUSSEN et al., 2009; DANMAP, 2012).

Os mecanismos para reduzir a resistência antimicrobiana aos fármacos adquiridos nem sempre são diretos e podem diferir entre diferentes bactérias (ALBAN et al., 2008; JOHNSEN et al., 2009; HAMMERUM et al., 2010; JAKOBSEN et al., 2010a) e persistir ao longo do tempo (HAMMERUM et al., 2004; GARCIA-MIGURA et al., 2011). Animais de produção podem existir como reservatório para humanos (como exemplo, infecções do trato urinário e isolados de *E. coli*) (JAKOBSEN et al., 2010a; JAKOBSEN et al., 2010b). A produção agrícola também pode contribuir com resíduos no solo e na água que podem transportar determinantes de resistência aos antibióticos (MARTINEZ, 2009).

Embora o uso de antimicrobianos na produção animal e resistência da Dinamarca sejam relativamente baixos, a resistência fenotípica persiste apesar das intervenções. O aumento do uso de antimicrobianos utilizados em tratamentos

terapêuticos para tratar de questões de saúde animal, bem como carnes (por exemplo, frango e carne suína) importadas para a Dinamarca contribuem para os níveis de resistência (JENSEN; HAYES, 2014).

Os programas da Dinamarca para reduzir a utilização de antimicrobianos na produção animal foram motivados como forma de diminuir ou eliminar a resistência antimicrobiana nos consumidores dinamarqueses. No entanto, a evidência para indicar que este é o caso é mista e está sujeita a alguma controvérsia (PHILLIPS, 2007; HAMMERUM et al., 2007b). A incidência média de resistência antimicrobiana em bactérias zoonóticas (por exemplo, *Salmonella Typhimurium*, *C. jejuni*) entre os dinamarqueses que não viajaram para o estrangeiro não diminuiu (e em muitos casos aumentou) no período após a proibição. Doyle et al. (2013) concluem que, embora a Dinamarca tenha alcançado sucesso na redução do uso de antimicrobianos na alimentação, há poucas evidências de que a saúde pública tenha sido protegida. Na verdade, o aumento do uso terapêutico pode ter contribuído para a persistência da resistência observada hoje (AARESTRUP et al., 2010; DOYLE et al., 2013). Tendo em conta este resultado, é importante levantar preocupações sobre o custo deste programa para os produtores e em termos de bem-estar animal e cuidados adequados de animais doentes.

1.2.3 Mecanismos promotores de crescimento dos APC

Os antibióticos são aditivos alimentares não nutritivos, o que significa que eles não fornecem alimento adicional ao animal, e sua ausência em uma dieta bem balanceada não resultará em deficiência nutricional (JACELA et al., 2009). Alguns dos mecanismos possíveis propostos pelos quais os antibióticos melhoram o crescimento incluem a inibição de infecções bacterianas patogênicas subclínicas; redução dos produtos do metabolismo microbiano que podem afetar negativamente o crescimento do suíno; inibição do crescimento microbiano, aumentando assim os nutrientes disponíveis para o animal; e um aumento na absorção e utilização de nutrientes através da parede intestinal (VISEK, 1969; ANDERSON et al., 1999; DOYLE, 2001; GASKINS et al., 2002; HAESE; SILVA, 2004). Foram relatadas numerosas respostas fisiológicas, nutricionais e metabólicas dos APC, conforme tabela 1.

TABELA 1 - RESUMO DOS EFEITOS FISIOLÓGICOS, NUTRICIONAIS E METABÓLICOS RELATADOS DOS ANTIBIÓTICOS PROMOTORES DE CRESCIMENTO

Fisiológicos	Nutricionais	Metabólicos
<i>Aumentam</i>		
Absorção de nutrientes	Retenção de energia	Síntese protéica no fígado
Ingestão de alimento	Retenção de nitrogênio	Fosfatase alcalina intestinal
	Absorção de vitaminas	
	Absorção de elementos traço	
	Absorção de ácidos graxos	
	Absorção de glicose	
	Absorção de cálcio	
	Nutrição plasmática	
<i>Diminuem</i>		
Tempo de trânsito alimentar	Perda de energia intestinal	Produção de amônia
Diâmetro da parede intestinal	Síntese de vitaminas	Produção de aminas tóxicas
Comprimento da parede intestinal		Fenóis aromáticos
Peso da parede intestinal		Produtos de degradação da bile
Umidade fecal		Oxidação de ácidos graxos
Renovação das células da mucosa		Excreção de gordura fecal
		Urease microbiana intestinal

Fonte: Adaptado de Commission on Antimicrobial Feed Additives (1997).

No entanto, os modos de ação exatos não são totalmente compreendidos e provavelmente são multifatoriais (GASKINS et al., 2002; DIBNER; RICHARDS, 2005, NIEWOLD, 2007).

Em média, a taxa de crescimento é melhorada 16,4% em leitões recém-desmamados, 10,6% nos suínos em crescimento, e 4,2% em suínos em crescimento e terminação, se antibióticos forem utilizados como promotores de crescimento (CROMWELL, 2001). Da mesma forma, a eficiência alimentar é melhorada em média 6,9% em leitões recém-desmamados, 4,5% em suínos em crescimento, e 2,2% em suínos em crescimento e terminação. A inclusão de APC em rações para suínos também reduz a mortalidade e morbidade em cerca de 50% (de 4,3 para 2,0%). A redução da mortalidade é mais proeminente em condições de alta prevalência de doenças em suínos jovens do que sob condições de alta saúde (CROMWELL, 2001).

Os dados demonstram que o crescimento e a eficiência alimentar são melhorados em maior medida em suínos jovens do que em animais mais velhos (GASKINS et al., 2002). Além disso, o aumento do ganho de peso corporal é maior do que a melhoria na eficiência alimentar, indicando que a ingestão de alimentos está aumentada em animais que recebem alimentação suplementada com antibióticos. No entanto, os antibióticos aumentam o ganho e a eficiência alimentar, mesmo com a

ingestão constante de ração (JONES; TARRANT, 1982), consistente com um efeito direto no crescimento que é independente do consumo de ração. Estas respostas de crescimento estão associadas a melhor metabolismo do nitrogênio, incluindo aumento da digestibilidade aparente de nitrogênio (3,0%), aumento da retenção de nitrogênio (5,8%) e redução da excreção de nitrogênio (10%) em suínos alimentados com tilosina (10 ppm a 50 ppm) (WELDON, 1997). Antibióticos promotores de crescimento também beneficiam o metabolismo das proteínas, independentemente da concentração de proteínas na dieta (ROTH; KIRCHGESSNER, 1993). Os mecanismos pelos quais os antibióticos melhoram o desempenho dos animais devem, portanto, ser consistentes com os seus efeitos demonstrados no crescimento, na eficiência alimentar, no metabolismo do nitrogênio e com as respostas relativamente maiores observadas em animais mais jovens (GASKINS et al., 2002).

1.2.4 Resistência antimicrobiana associada ao uso dos APC

Concomitantemente com o uso de antibióticos, bactérias resistentes aos mesmos foram isoladas de animais que receberam antibióticos desde o início (LEVY, 1982; ALLEN et al., 2013). A resistência à droga antibacteriana (antibiótico) é uma ilustração da seleção natural. Quando bactérias são expostas a um antibiótico, aquelas capazes de sobreviver na sua presença sobrevivem, proliferam e se espalham (MEEK et al., 2015). A resistência pode surgir de novo a partir de mutações espontâneas em pacientes durante o tratamento antibiótico (BLAIR et al., 2015) ou em animais (HUMPHREY et al., 2005). Muitas vezes, a resistência é difundida pela partilha de genes de resistência a antibióticos em pequenos elementos genéticos móveis (tais como plasmídeos) que são facilmente transferidos, mesmo entre espécies bacterianas distantes. Notavelmente, as bactérias não patogênicas podem transmitir genes de resistência aos antibióticos a espécies patogênicas presentes no mesmo ambiente (MEEK et al., 2015).

Um fator crucial na seleção de bactérias resistentes aos antibióticos é a concentração de antibiótico a que os organismos estão expostos. A concentração de antibiótico que é necessária para inibir o crescimento visível de bactérias é conhecida como "concentração inibitória mínima" (MIC); A concentração necessária para matar

bactérias é conhecida como a "concentração bactericida mínima" (MBC). Os valores de MIC e MBC são mais elevados para uma estirpe resistente do que para uma estirpe susceptível. Uma concentração que está acima da MIC para uma estirpe susceptível, mas abaixo da de uma estirpe resistente, permite que as bactérias resistentes se multipliquem, enquanto que as formas suscetíveis não podem (MEEK et al., 2015). Além disso, mesmo em baixas concentrações de antibiótico, as cepas resistentes estão em vantagem, pois seu crescimento será menos inibido do que o das cepas suscetíveis (GULLBERG et al., 2011). Há, portanto, uma janela seletiva potencialmente grande de concentrações de antibióticos que favorecem o crescimento de bactérias resistentes, especialmente quando a resistência não está em nenhum custo de aptidão para a bactéria. Exposição de baixo nível a alguns antibióticos também está associada com taxas aumentadas de mutação e transferência horizontal de genes, aumentando a probabilidade de que a resistência se desenvolva (ANDERSSON; HUGHES, 2014).

A resistência antimicrobiana representa uma ameaça para o uso continuado de agentes antimicrobianos tanto na medicina humana como na veterinária. A resistência antimicrobiana é um problema crescente e limitou a vida útil dos compostos antimicrobianos recentemente desenvolvidos a apenas 10-20 anos. Além disso, é improvável que novos antimicrobianos eficazes sejam desenvolvidos a uma taxa suficiente (NORRBY et al., 2005).

Ao contrário de sua idade de ouro, quando um grande número de antibióticos eram descobertos e comercializados, a descoberta e o desenvolvimento de novos antibióticos diminuiu dramaticamente nas últimas décadas (STANTON, 2013). A escassez de antimicrobianos aumentou 283% entre 2006 e 2010 (BORCHARDT; ROLSTON, 2013). Por exemplo, não há novas classes de antibióticos para tratar bactérias Gram-negativas, como *Escherichia coli* e *Salmonella enterica*, em mais de 40 anos (SPELLBERG, 2012). Ao mesmo tempo, foram identificadas, em clínicas humanas e veterinárias, estirpes extensamente resistentes a drogas e panresistentes (resistentes a todos os antibióticos terapêuticos) destas bactérias (STANTON, 2013).

Desde a década de 1990, tanto o declínio da atratividade do mercado de antibióticos como as consolidações na indústria biofarmacêutica resultaram numa diminuição de 75% no número de empresas com grandes esforços de pesquisa e

desenvolvimento em antibióticos (MOELLERING, 2011; EISENSTEIN; HERMSEN, 2012). Em 2004, os antibióticos representavam menos de 2% dos fármacos em desenvolvimento clínico pelas 15 maiores empresas farmacêuticas (JABES, 2011).

Com rara exceção, a terapia antibiótica para seres humanos é para uso de curto prazo. Há mais lucro e, portanto, mais incentivo para as empresas investirem em drogas para uso freqüente e de longo prazo, como o câncer, doenças cardiovasculares e psiconeurológicas. Apesar dos esforços legislativos para estender os tempos de proteção de patentes para novos antibióticos, eles são insuficientemente atraentes como produtos comerciais a serem desenvolvidos sem vendas garantidas. Na ausência de doenças bacterianas que ameaçam a vida, os produtos antibióticos atualmente não são lucrativos e o retorno dos investimentos em pesquisa e desenvolvimento já não pode ser garantido (STANTON, 2013).

Paradoxalmente, porque a busca de novos antibióticos diminuiu, há uma crescente necessidade de descoberta de antibióticos para combater as bactérias resistentes aos antibióticos. Conforme discutido por Andersson e Hughes (2011), é muito provável que o problema de resistência a antibióticos resultante do uso incorreto e extensivo de antibióticos para uso humano, animal e vegetal continue, pelo menos no futuro previsível.

A velocidade com que a resistência antimicrobiana surgiu, evoluiu e se espalhou em todo o mundo tem sido sem comparação e mostra claramente a grande habilidade adaptativa de bactérias (AARESTRUP, 2015). O mundo globalizado moderno forneceu formas eficientes para que bactérias e genes de resistência se disseminassem rapidamente em todo o mundo, por meio do comércio de produtos alimentares ou animais vivos e pessoas que viajam. Assim, a seleção de resistência antimicrobiana em um país é hoje um problema para todos os países. Maior globalização só aumentará o comércio e os contatos internacionais no futuro. Além dos muitos benefícios, isso também pode criar sérios problemas de saúde. Portanto, a forma como lidamos com o controle da resistência antimicrobiana em patógenos humanos, incluindo os de origem animal, patógenos veterinários e reservatórios não-patogênicos terá importantes consequências para a saúde pública no futuro (OMS, 2001 e 2011; AARESTRUP, 2015).

Ao lidar com os riscos para a saúde humana associados com o consumo de antimicrobianos na produção animal, é importante reconhecer que não é a seleção de resistência bacteriana causando infecções nos animais que nos preocupa principalmente, embora isso também seja ponto a considerar. É a seleção e mobilização de genes de resistência antimicrobiana no microbioma de animais tratados e o potencial posterior de disseminação para bactérias patogênicas humanas que é a questão de preocupação (AARESTRUP et al., 1998; STANTON, 2013; AARESTRUP, 2015). O uso de antimicrobianos não terapêuticos também está ligado à propagação da resistência a múltiplos fármacos, incluindo resistência a drogas que nunca foram usadas na produção animal (MARSHALL; LEVY, 2011).

A transferência de resistência entre animais e de animais para humanos tem sido estudada extensivamente (JENSEN et al., 2004; HAMMERUM; HEUER, 2009) e os mecanismos biológicos de transferência de genes entre bactérias animais e humanas têm sido descritos (WEGENER, 2003; SMET et al., 2011; VIGNAROLI et al., 2011).

Um dos primeiros relatos de resistência em animais de produção foi feito por Starr e Reynolds (1951) após a alimentação experimental de estreptomicina em perus. Outros pesquisadores (BARNES, 1958, ELLIOTT; BARNES, 1959) relataram associação de resistência à tetraciclina quando APC foram fornecidos na alimentação de galinhas.

A utilização generalizada de antimicrobianos na pecuária contribui para a emergência de bactérias resistentes aos antimicrobianos (BRAs) e tem implicações significativas para a saúde pública: BRAs de origem animal podem ser transmitidas ao homem pelo ambiente (GRAHAM et al., 2009) e produtos alimentares (PRICE et al., 2005) e aos trabalhadores agrícolas por contato direto (GREKO, 2001; SMITH et al., 2013). Um estudo recente de sete países europeus (Noruega, Suécia, Dinamarca, Áustria, Suíça, Países Baixos e Bélgica) mostrou forte correlação entre os níveis de consumo de oito classes de antimicrobianos (CHANTZIARAS et al., 2014) e a prevalência de *Escherichia coli* comensal resistente aos antimicrobianos em suínos, aves e bovinos. Vários trabalhos sugerem, adicionalmente, que a exposição repetida a baixas doses de agentes antimicrobianos - o contexto em que são administrados APC e

profiláticos - cria condições ideais para a emergência e disseminação de BRAs em animais (YOU; SILBERGELD, 2014).

Há ampla evidência de que cepas resistentes de *Salmonella*, *Campylobacter* e *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) podem se espalhar entre animais e pessoas. Há também evidência circunstancial de que genes de resistência podem se espalhar entre as bactérias que colonizam os animais e as pessoas colonizadoras (LAXMINARAYAN et al., 2013). Vários clones bacterianos resistentes têm, em vários casos, se espalhado por todo o mundo. Em populações animais, os exemplos incluíram a disseminação internacional de diferentes clones de *Salmonella*, tais como DT104 (THRELFALL, 2000), a disseminação global de MRSA CC398 (PRICE et al., 2012) e recentemente a transmissão vertical de *Escherichia coli* resistente a cefalosporina de granjas avícolas de avós no Reino Unido, para frangos de corte na Suécia e na Dinamarca (AGERSØ et al., 2014). Neste último caso, a seleção num país teve consequências para pelo menos dois outros países. Na maioria dos casos, os modos de transmissão não são definitivamente conhecidos, mas na opinião dos autores provavelmente estão relacionados ao comércio de animais reprodutores, viagens e venda internacional de produtos alimentares. As bactérias resistentes aos antimicrobianos e os genes de resistência podem também disseminar-se através de grande número de outras vias, incluindo entre explorações, pelo ambiente, resíduos animais contendo genes de resistência, animais migrantes, alimentos e produtos alimentares importados, como tem sido relatado em revisões ao longo das últimas décadas (BOERLIN; REID-SMITH, 2008).

A transmissão de animal para humano também pode ocorrer facilmente através de múltiplas vias, das quais a transmissão direta através de alimentos frescos, como carne e ovos, provavelmente é a mais importante (OSBORN; BÖLTNER, 2002; AARESTRUP, 2006; BOERLIN; REID-SMITH, 2008; MARSHALL; LEVY, 2011; STANTON, 2013).

O uso contínuo e substancial de antibióticos para a agricultura é prudente para aqueles que têm o objetivo de manter uma economia agrícola saudável. Ironicamente, o uso substancial de antibióticos a longo prazo na agricultura leva a doenças animais mais difíceis de tratar causadas por bactérias multiresistentes e altamente resistentes

(MICHAEL et al., 2012). O uso contínuo e em larga escala de antibióticos para a agricultura é imprudente para aqueles que apoiam antibióticos eficazes para a saúde humana. No entanto, o uso de antibióticos na agricultura garante a rentabilidade que apóia os orçamentos de pesquisa e desenvolvimento para empresas biofarmacêuticas descobrirem novos antibióticos. Ambos os lados mantêm posições discutíveis, mas incompatíveis. A incapacidade de encontrar um terreno comum levou a décadas de debate e legislação ou nenhuma legislação, com base na influência política de ambos os lados. Entretanto, a resistência aos antibióticos e a falta de novos antibacterianos aparecem como problemas tanto para a agricultura como para a saúde humana (STANTON, 2013).

No entanto, um suprimento confiável de antibacterianos eficazes para animais de produção e seres humanos é essencial para a saúde e o bem-estar dos cidadãos de uma nação, assim como um fornecimento seguro de alimentos saudáveis e uma economia agrícola forte.

1.2.4.1 Consequências da resistência

A necessidade e as vantagens da produção de alimentos com APC são questionadas, e as experiências em alguns países mostram que tal uso pode ser substituído por outras medidas para manter a produtividade e o bem-estar animal (WIERUP, 2001; EMBORG et al., 2001; LAINE et al., 2004; AARESTRUP et al., 2010; MARON et al., 2013).

Embora os antibióticos não sejam necessários para promover o crescimento, são necessários para o tratamento eficaz de animais doentes e para a profilaxia, e para a produção de alimentos em pequena e grande escala, agora e no futuro (PAGE; GAUTIER, 2012; VAARTEN, 2012). A falta de tratamento eficaz para as doenças levará ao sofrimento dos animais e aos problemas de bem-estar, que por sua vez levam ao estresse emocional do detentor dos animais (VAARTEN, 2012). Além disso, haverá perdas financeiras diretas por maior mortalidade e indiretas pela diminuição da conversão alimentar, redução da produção e crescimento, bem como o descarte precoce de animais reprodutores. Eventualmente, isso leva a maiores custos da

produção de alimentos de origem animal para o consumidor final (BENGTSSON; GREKO, 2016).

Conforme o arsenal antibiótico é reduzido pela resistência, uma consequência é que para algumas doenças há poucas alternativas que restam. As consequências da resistência aos antibióticos em bactérias são basicamente as mesmas em medicina humana e veterinária. A perda de tratamentos com antibióticos eficazes em função da resistência causará sofrimento para o indivíduo afetado, independente de ser um ser humano ou um animal. Haverá também consequências econômicas pelo aumento dos custos de tratamento nos cuidados de saúde de animais e humanos. A perda de acesso à terapia eficaz também levará a perdas econômicas devido à menor produtividade dos animais e a perda de terapia efetiva nos cuidados de saúde humana também está associada a perdas de produtividade e, subsequentemente, a custos sociais (BENGTSSON; GREKO, 2016).

Embora as consequências da resistência sejam na sua maioria negativas, a percepção da gravidade do problema e o foco da sociedade científica e da mídia sobre essas questões também tiveram aspectos positivos. O surgimento de resistência tem sido incentivo para o desenvolvimento, avaliação e adaptação de outros regimes de tratamento ou prevenção. Além disso, no cuidado de animais mantidos para a produção de alimentos, o surgimento de resistência trouxe *insights* sobre a necessidade de reduzir a morbidade por mudanças na criação e por rotinas de biossegurança eficazes, em vez de usar antimicrobianos (BENGTSSON; GREKO, 2016).

Animais saudáveis não precisam de antibióticos. Nos cuidados de saúde dos animais mantidos para a produção de alimentos, o principal objetivo dos esforços no futuro deverá ser reduzir a incidência de doenças infecciosas e, por conseguinte, a necessidade de antibióticos. Isto é ainda mais relevante considerando que é altamente improvável que novas classes de antibióticos estejam disponíveis para uso em animais. Se novas classes de antibióticos forem colocadas no mercado no futuro, elas provavelmente serão restritas para uso em cuidados de saúde humana (BENGTSSON; GREKO, 2016). Isto enfatiza a necessidade de atenuar a emergência e propagação de resistência aos antibióticos atualmente disponíveis em medicina veterinária, incluindo medidas para manter os animais saudáveis, sem uso de antibióticos.

1.2.5 Perspectivas futuras

O consumo mundial de antimicrobianos na produção de animais para alimentos foi estimado em 63.151 (\pm 1.560) toneladas em 2010 e deverá aumentar em 67%, para 105.596 (\pm 3.605) toneladas até 2030. Dois terços (66%) do aumento global (67%) no consumo de antimicrobianos deve-se ao número crescente de animais criados para a produção de alimentos. O terço restante (34%) é imputável a uma mudança nas práticas agrícolas, com uma proporção maior de animais projetados para serem criados em sistemas de agricultura intensiva até 2030 (VAN BOECKEL et al., 2015).

Em 2010, os cinco países com maior participação no consumo mundial de antimicrobianos na produção animal foram China (23%), Estados Unidos (13%), Brasil (9%), Índia (3%) e Alemanha (3%) (VAN BOECKEL et al., 2015). Em 2030, este ranking é projetado para China (30%), Estados Unidos (10%), Brasil (8%), Índia (4%) e México (2%). Entre os 50 países com maiores quantidades de antimicrobianos utilizados na pecuária em 2010, os cinco países com maiores aumentos percentuais projetados de consumo de antimicrobianos até 2030 são provavelmente Myanmar (205%), Indonésia (202%) e Nigéria (163%), Peru (160%) e Vietnã (157%) (VAN BOECKEL et al., 2015). A China e o Brasil estão entre os maiores consumidores de antimicrobianos atualmente, mas não são os países com o aumento mais rápido projetado no consumo de antimicrobianos. Isso indica que esses dois países já iniciaram mudança em direção a sistemas de produção animal mais intensificados (VAN BOECKEL et al., 2015). O consumo de antimicrobianos para animais nos países BRICS deverá crescer em 99% até 2030, enquanto que as suas populações humanas só deverão crescer 13% no mesmo período (WB, 2015). Nas Américas, o maior consumo de antimicrobianos foi observado no sul do Brasil, nos subúrbios da Cidade do México e no meio-oeste e sul dos Estados Unidos (VAN BOECKEL et al., 2015).

A média posterior para o consumo de antimicrobianos nos bovinos foi geralmente menor (45 mg / PCU) do que nos frangos (148 mg / PCU) e nos suínos (172 mg / PCU) (VAN BOECKEL et al., 2015).

Exemplos de melhores práticas implementadas pelos agricultores para reduzir o uso de APC são programas mais rigorosos de biossegurança, administração mais

direcionada de antibióticos aos animais via água potável ou tratamento individual e estratégias de vacinação bem projetadas. Outras ferramentas alimentares alternativas têm sido descritas em revisões recentes que têm resumido a pesquisa que foi realizada nesta área (ROSEN, 2004; PETTIGREW, 2006; STEIN; KIL, 2006; GALLOIS et al., 2009; LALLÈS et al., 2009; ALLEN et al., 2013; HEO et al., 2013; PLUSKE, 2013).

No entanto, atualmente, é pouco provável que haja qualquer substância única que possa substituir a função dos antibióticos como aditivos na alimentação (PLUSKE et al., 2007; DE LANGE et al., 2010). Os antibióticos podem inibir ou matar diretamente as bactérias com melhor efeito antibacteriano do que todas as alternativas antibióticas. Além disso, os antibióticos são feitos por um ingrediente ativo único e relativamente puro com elevada estabilidade, consistência e qualidade assegurada por boas práticas de fabricação (CHENG et al., 2014). Visto que o benefício de crescimento encontrado a partir do uso de antibióticos na alimentação é alcançado através de muitos efeitos diferentes sobre o trato gastrointestinal, a estratégia para substituí-los vai depender da combinação de nutrição, manejo, ambiente, saúde e/ou fatores de criação (PLUSKE, 2013). Qualquer substituto para APC terá de proporcionar melhoria na eficiência alimentar que seja economicamente viável.

Enquanto isso, não devemos esquecer que "é melhor prevenir do que remediar". Para muitos países em desenvolvimento, devido ao ambiente agrícola deficiente e à alta incidência de doenças, os antibióticos ainda são um instrumento eficaz na prevenção e controle de doenças animais. O benefício e risco final devem ser avaliados antes de proibir o uso de APC como resultado de pressão política/ social, e a decisão final deve ser feita com base em abordagens científicas. O fato é que a proibição dos APC não pode ser copiada em todos os países do mundo (CHENG et al., 2014).

O uso razoável de antibióticos e o desenvolvimento contínuo de alternativas aos antibióticos são necessários para assegurar o desenvolvimento sustentável da pecuária a longo prazo (COGLIANI et al., 2011). Conhecimento contínuo e atualizado sobre a dimensão do problema é essencial para orientar a gestão de riscos e determinar o efeito de possíveis intervenções. Assim, a monitorização contínua da ocorrência de agentes patogênicos transmitidos pelos alimentos, da resistência antimicrobiana e do

consumo de drogas, bem como os estudos de investigação que determinam as associações entre diferentes reservatórios, a disseminação de clones e genes bacterianos, os fatores de risco para o desenvolvimento e disseminação da resistência, são todos essenciais para a gestão eficiente dos riscos (AARESTRUP, 2015).

A enorme ameaça representada pela resistência antimicrobiana tem sido reconhecida a nível nacional, regional e global (MEEK et al., 2015). Em maio de 2014, a Organização Mundial da Saúde documentou a extensão global da resistência antimicrobiana, reiterando a necessidade de ações urgentes (OMS, 2014a), enquanto a Assembléia Mundial da Saúde enfatizou a necessidade de implementar um plano de ação global (OMS, 2014b). Dada a dimensão potencial do problema, as medidas tomadas até o momento para combater a resistência aos antimicrobianos foram insuficientes (O'NEILL, 2015).

Nos próximos anos, é necessário reforçar a colaboração internacional e transversal, não só na investigação, mas especialmente entre as instituições governamentais, e apoiar o trabalho de organizações internacionais como a OMS, a OIE e o Codex. Há uma grande necessidade de tentar diferentes formas de intervenções em grande e pequena escala, e particularmente documentar os efeitos negativos e positivos. Assim, é muito necessário o estabelecimento de programas de vigilância que colem dados sobre o uso e resistência de antimicrobianos, bem como diferentes parâmetros de saúde animal e de produção.

1.3 PROCESSAMENTO E FORMA FÍSICA DA DIETA

O processamento dos alimentos implica no conjunto de operações necessárias para obter o máximo potencial nutricional destes alimentos. Em termos práticos, envolve mudar a estrutura de um ingrediente em seu estado natural para obter retornos líquidos desta mudança quando em uso pelo animal. Uma vez que o custo de produção das espécies domésticas é muito dependente da alimentação, sendo que do custo de produção de um suíno 70 a 80% é representado pela alimentação (ATZINGEN, 2010), é muito importante ter alimentos bem processados para obter o máximo benefício (BELLAVAR; NONES, 2000).

O processamento pode ser físico e/ ou químico. A redução do tamanho de partículas, aglomeração, mistura, tratamento por calor, pressão, mudanças na estrutura do amido, proteína e gorduras estão entre as diferentes formas de processamento. Entre os propósitos do processamento estão a alteração: a) do tamanho das partículas; b) do conteúdo de umidade; c) da densidade do alimento; d) da palatabilidade; e) do conteúdo de nutrientes; f) da digestibilidade dos nutrientes, g) para remoção de substâncias antinutricionais visando manter a qualidade dos ingredientes, reduzindo a contaminação com fungos, salmonelas e outros microrganismos (ESMINGER, 1985).

Os processos de moagem, mistura e tratamento térmico (peletização, expansão ou extrusão) são sequenciais na fábrica de ração e difíceis de serem separados na prática. Nesta revisão, porém, para facilitar a compreensão, essas etapas do processo de produção de rações serão discutidas separadamente e o único tratamento térmico abordado será a peletização, por ser o mais comumente utilizado na suinocultura. Não se deve esquecer também, que a qualidade do produto final depende dessas e de outras etapas (seleção de ingredientes/ fornecedores, recebimento, secagem, limpeza, eventual acondicionamento, estocagem, pesagens, empacotamento, transporte) que devem ser realizadas com atenção para que tenhamos um produto de qualidade. O conhecimento desses e dos demais fatores do processo de produção de rações possibilita que as atividades sejam desenvolvidas e/ ou aprimoradas, permitindo que a produção e os lucros sejam maximizados (BELLAVAR; NONES, 2000).

1.3.1 Moagem

Um dos fatores de maior importância na produção de rações está relacionado à moagem dos grãos, como: milho, sorgo, milheto, quirera de arroz, farelo de soja, entre outros. A moagem e mistura são o coração de uma fábrica de rações, sendo que a consistência desses pontos produz um forte impacto na qualidade final dos produtos (BELLAVAR; NONES, 2000).

A moagem é o processo no qual os ingredientes são reduzidos em seu tamanho pela força do impacto, corte ou atrito. Os moinhos de martelo são os mais comuns para moagem no Brasil. Há uma relação entre o tamanho da peneira e a necessidade de produção para uma determinada linha de rações. Com o milho moído e

passado por diferentes peneiras, obtêm-se diferentes tamanhos de partículas (granulometria) (BELLAVÉR; NONES, 2000).

A moagem do alimento para um tamanho de partícula menor aumenta a digestibilidade dos nutrientes (KIM et al., 2002), pois quanto menor o tamanho das partículas de alimento maior o contato dessas com os sucos digestivos, favorecendo a digestão e a absorção, e reduzindo a quantidade de alimentos não digeridos que entram no intestino grosso (GOODBAND et al., 1995; BELLAVÉR; NONES, 2000; HANCOCK; BEHNKE, 2001). Isto, por sua vez, levará a menor crescimento dos patógenos e menos doenças intestinais (STEIN et al., 2013). Entretanto, o tamanho ideal das partículas varia com a espécie. Para suínos em crescimento e terminação, um tamanho de partícula de 450 a 600 μm é recomendado para otimizar o desempenho de crescimento e respostas de eficiência (MAVROMICHALIS et al., 2000; KIM et al., 2002; STEIN et al., 2013).

No entanto, na medida em que se reduz o tamanho das partículas, aumenta-se o custo energético do processo, além de aumentar também a predisposição ao desenvolvimento de úlceras gástricas nos suínos (ZANOTTO, 1992; HEALY et al., 1994). Além disso, segundo Bertol (1999), a presença de pó em rações com partículas muito finas pode levar a uma redução no consumo e aumentar a probabilidade de ocorrência de problemas respiratórios.

1.3.2 Mistura

A mistura dos ingredientes é outro passo muito importante na fabricação de rações, pois de nada adianta ter ingredientes de alta qualidade e equipamentos de última geração se não for conseguido uma mistura uniforme que forneça a todos os animais os nutrientes para um bom desempenho conforme previsto em fórmula. A uniformidade da ração é muito importante, particularmente quando nos referimos aos micronutrientes como vitaminas, minerais, aminoácidos e medicamentos que, se não forem adequadamente misturados, podem prejudicar o desempenho dos animais (BELLAVÉR; NONES, 2000).

Alguns fatores podem alterar o desempenho de um misturador como: tempo insuficiente de mistura, forma e tamanho das partículas, massa específica dos

ingredientes, sequência de adição dos ingredientes, adição de ingredientes líquidos, partes quebradas ou desgastadas do misturador, regulação incorreta, projeto inadequado do misturador, limpeza e carregar o misturador com quantidade diferente da recomendada para a sua operação, entre outros (BIAGI, 1998).

Segundo Axe (1995), como os ingredientes de uma ração tem características (tamanho de partículas e densidade) diferentes, a sequência de carregamento do misturador pode favorecer uma mistura mais homogênea. Para ingredientes que entram na mistura em pequenas quantidades (microingredientes) é melhor preparar uma pré-mistura com um dos ingredientes de maior volume, para evitar que estes ingredientes segreguem durante a mistura.

Klein (1999) afirma que numa fábrica de ração devemos tomar vários cuidados após obtermos uma boa mistura, pois pode ocorrer desmistura em vários pontos após o misturador. Como por exemplo, roscas transportadoras mal dimensionadas, peneiras rotativas ou centrífugas, elevadores mais altos que o necessário (queda livre), velocidade acima de 2m/s em elevadores, silos muito altos, pois na queda do produto as partículas se separam. Outro fato que pode ser um desmisturador de ração é o transporte a granel de ração farelada, principalmente por longas distâncias, sendo preferível a ração peletizada.

1.3.3 Tratamento térmico

Os tipos de tratamento térmico das dietas são diferenciados, basicamente, por fatores como: tempo de condicionamento, temperatura, pressão e umidade, os quais determinarão características como a densidade da dieta, grau de desnaturação das proteínas e principalmente de gelatinização do amido (GREENWOOD, 1970). Os principais tratamentos térmicos utilizados são a expansão, a extrusão, e principalmente a peletização no caso da suinocultura, que será descrita a seguir.

1.3.3.1. Peletização

A peletização é um processo mecânico, no qual ocorre a aglomeração de pequenas partículas através do calor úmido e da pressão de uma prensa de pelete em

partículas grandes. Basicamente é uma combinação de condicionamento, compactação e resfriamento (SCHMIDT, 2006).

O processo de peletização inicia pela entrada da ração farelada no condicionador, em que o vapor, a uma temperatura de 70 a 90°C, é adicionado e misturado à ração para facilitar a compactação. Durante a condensação do vapor, um fino filme de água é criado ao redor das partículas, que juntamente ao aumento da temperatura, facilita a aglutinação das partículas do alimento. O tempo no condicionador pode variar de 9 segundos até 3 minutos, variando de acordo com a fórmula a ser peletizada. A exposição ao calor e à umidade também altera as cadeias de amido, tornando-as mais acessíveis à ação das enzimas digestivas. Este processo é chamado de gelatinização do amido (THOMAS et al., 1997).

Na saída do condicionador, a ração úmida e quente entra na matriz onde é compactada por rolos compressores que comprimem a ração através dos furos do anel. A ração que passa através dos furos do anel é cortada por facas ajustáveis de acordo com o comprimento desejado para os peletes. Os peletes deixam os anéis com uma temperatura entre 75 a 93°C devido aos efeitos combinados da adição de vapor, durante o condicionamento, e a fricção do produto com o anel. Os peletes quentes e úmidos, portanto frágeis, passam pelo resfriador para a diminuição da sua temperatura, possibilitando a armazenagem e o manuseio sem alterar a qualidade. O processo de resfriamento e secagem tem como objetivo diminuir a temperatura para 2 a 8°C acima da temperatura ambiente e diminuir a umidade para 12 a 14%, evitando a fratura dos peletes e problemas sanitários, como o aparecimento de fungos. Se necessário, os peletes são triturados por rolos na saída do resfriador, que tem regulagem de abertura para variar o tamanho da trituração dos peletes. Os peletes são transportados para os silos de ensaque ou silos a granel (SCHMIDT, 2006).

Os principais benefícios da utilização de dieta peletizada em relação à farelada na nutrição animal são: destruição de organismos patogênicos, redução da segregação de ingredientes, aumento na palatabilidade da dieta, facilidade de apreensão da dieta, diminuição do desperdício de ração, aumento da energia produtiva em função de menor tempo gasto para consumo e melhora na digestibilidade dos ingredientes (BEHNKE, 1994; LARA et al., 2008). Porém, existe pouco consenso sobre as causas e benefícios

da peletização de dietas em termos de desempenho de suínos (HANCOCK; BEHNKE, 2001).

Dietas peletizadas melhoram a digestibilidade da matéria orgânica, energia, cinzas e proteína (O'DOHERTY et al., 2000; WONDRA et al., 1995). Segundo Falk (1985) e Moran (1987) a peletização melhora a eficiência alimentar devido à combinação da umidade, calor e pressão, que gelatinizam ou rompem a estrutura das partículas dos alimentos, melhorando assim a utilização dos nutrientes. Nos carboidratos ocorre a desagregação dos grânulos de amilose e amilopectina facilitando a ação enzimática, e nas proteínas ocorre uma alteração nas estruturas terciárias facilitando a digestão das mesmas. A peletização reduz a segregação ou a separação dos diferentes ingredientes, e garante um consumo balanceado da ração todo o tempo. Também existe um menor desperdício, devido ao animal não poder separar e consumir os ingredientes de maior palatabilidade. Todos esses fatores combinam-se para melhorar a eficiência alimentar (GADZIRAYI et al., 2006; SCHMIDT, 2006). Além disso, a peletização também contribui para diminuição da contaminação da ração devido à alta temperatura que ocorre durante o processo, reduzindo a população microbiana e diminuindo desta forma o risco do surgimento de infecções (NILIPOUR, 1993).

Entretanto, em rações pré-iniciais complexas, como as dietas de desmame, que contém açúcares e produtos lácteos, a temperatura de condicionamento da peletização não deve ser superior a 60°C, isso para evitar a reação de *Maillard*, que consiste na ligação de aminoácidos e açúcares (MAVROMICHALIS; BAKER, 2000), e pode resultar na formação de peletes rígidos, os quais não são bem aceitos pelos leitões jovens, causando redução do consumo de ração (MAKKINK et al., 1994).

1.3.4 Importância do processamento e forma física da dieta na suinocultura

O fornecimento de dietas de alta qualidade para leitões desmamados é fundamental para uma transição bem sucedida do leite porca altamente digestível para dietas à base de cereais menos digestíveis. Quanto maior for a digestibilidade dos nutrientes na dieta de desmame, menos substrato estará disponível para agentes patogênicos no intestino grosso, e dietas contendo nutrientes altamente digestíveis são, portanto, geralmente fornecidas no período imediato pós-desmame (KIL; STEIN, 2010).

A digestibilidade dos nutrientes em dietas de desmame pode ser melhorada alterando o processamento e a forma física da dieta. Dietas fareladas, peletizadas e alimentação líquida são os métodos de fornecimento de alimento mais comumente utilizados para leitões recém-desmamados (KIL; STEIN, 2010).

A digestibilidade dos nutrientes é também melhorada se o grão da dieta for moído até um tamanho médio de partícula inferior a 600 μm (KIM et al., 2002). Leitões desmamados alimentados com rações contendo ingredientes que foram moídos no moinho martelo também tiveram melhor desempenho de crescimento em comparação a leitões alimentados com dietas contendo ingredientes que foram moídos no moinho de rolos (CHOCT et al., 2004a). Características de textura do alimento tais como dureza, fragilidade, trabalho para mastigar, e adesividade também podem influenciar a palatabilidade de dietas fornecidas a leitões jovens (SOLÀ-ORIOI et al., 2009b).

A peletização irá reduzir a poeira proveniente da dieta, o desperdício de alimento, a segregação do alimento, e aumenta a densidade a granel (SKOTCH et al., 1983). O fornecimento de dietas peletizadas em vez de dietas fareladas também melhora o desempenho de todas as categorias de suínos. Suínos alimentados com dieta peletizada têm maior ganho de peso diário (HANCOCK et al., 1994; LAITAT et al., 1999; SAWYER et al., 1999; OHH et al., 2002; XING et al., 2004) e a conversão alimentar é normalmente melhorada em pelo menos 5 a 10%, se as dietas são peletizadas (STARK et al., 1994; WONDRA et al., 1995; LAITAT et al., 1999; XING et al., 2004). A maior melhoria é no período imediatamente após o desmame (STARK et al., 1994; XING et al., 2004). Estudos realizados na Europa e nos Estados Unidos têm mostrado que dietas peletizadas na fase de creche aumentam o ganho de peso diário e melhoram a conversão alimentar de 9 a 10% (JENSEN; BECKER, 1965; SKOTCH et al., 1983; WALKER et al., 1989). A razão para este efeito pode ser que o tratamento térmico envolvido na peletização aumenta a digestibilidade de nutrientes e energia (WONDRA et al., 1995; MEDEL et al., 2004; XING et al., 2004). A peletização também reduz o desperdício de alimentos pelos animais (WONDRA et al., 1995). A palatabilidade do milho e cevada também é melhorada se as dietas forem peletizadas (SOLÀ-ORIOI et al., 2009a). A tabela 2 apresenta um resumo de estudos que verificaram efeito positivo da peletização, em comparação à dieta farelada, sobre o

desempenho (ganho de peso diário, consumo de ração diário ou conversão alimentar) de leitões na fase de creche.

TABELA 2 - ESTUDOS QUE DETECTARAM EFEITO POSITIVO DA PELETIZAÇÃO, EM COMPARAÇÃO À DIETA FARELADA, SOBRE O DESEMPENHO (GANHO DE PESO DIÁRIO, CONSUMO DE RAÇÃO DIÁRIO OU CONVERSÃO ALIMENTAR) DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE

Parâmetro positivamente afetado	Estudo
Ganho de peso diário	Wondra et al. (1995) Traylor et al. (1996) Steidinger et al. (2000) Zhu et al. (2010) Surek (2012) Neta (2015)
Consumo de ração diário	Surek (2012)
Conversão alimentar	Hansen et al. (1992) Garcia e Silveira (1995) Moreira et al. (1995) Wondra et al. (1995) Traylor et al. (1996) Steidinger et al. (2000) Medel et al. (2004) Zhu et al. (2010) Surek (2012) Neta (2015) Longpré et al. (2016)

Fonte: A autora (2016)

Skotch et al. (1983), avaliaram a preferência dos suínos por diferentes formas de dietas (fareladas, peletizadas com vapor e peletizadas sem vapor). Observaram que os suínos preferiram ingerir em primeiro lugar as dietas peletizadas do que as dietas fareladas, e as dietas peletizadas sem vapor em comparação as com vapor. A preferência por dietas peletizadas sem vapor talvez se deva pelos peletes terem ficado mais macios em relação aos peletizados com vapor, os quais apresentaram uma maior resistência à quebra de 66,2% contra 86,9% da dieta peletizada com vapor.

Em relação à peletização, alguns autores afirmam que o processo traz mais benefícios em termos de redução de desperdício do que em melhoria do desempenho zootécnico (HANCOCK; BEHNKE, 2001), pois as respostas em desempenho são muito dependentes das características particulares da dieta e do processamento. A qualidade do pelete é definida como a capacidade de resistir à fragmentação e à abrasão durante o manuseio e transporte sem quebras, chegando aos cochos sem gerar uma elevada

proporção de finos (BRIGGS et al., 1999; AMERAH et al., 2007). O índice de durabilidade do pelete (PDI) é um dos principais parâmetros utilizados para determinar a qualidade do pelete, pois indica a porcentagem de peletes que permanecem intactos após serem submetidos a forças mecânicas. Os peletes são submetidos à fricção, impacto e pressão durante o armazenamento, transporte e expedição da fábrica de ração para as explorações agropecuárias (LOWE, 2005; MINA-BOAC et al., 2006), e os peletes de baixa qualidade se desintegram, resultando numa dieta constituída por alguns peletes e finos. O diâmetro geométrico médio (DGM) das partículas finas é igual ou inferior ao das dietas fareladas, e estas partículas podem causar um desequilíbrio nutricional na composição química da ração, o que pode afetar negativamente o desempenho animal (MURAMATSU et al., 2015).

Vários fatores afetam a qualidade do pelete, como a composição nutricional da dieta, o tamanho das partículas dos alimentos, o tempo e a temperatura de condicionamento, o teor de umidade da alimentação, a taxa de compressão da matriz, especificações gerais do anel de prensa, além dos processos de resfriamento e secagem (REIMER, 1992; MURAMATSU et al., 2015). Stark et al. (1993), ao realizarem estudo utilizando dieta farelada, peletizada e peletizada com 25% de finos, verificaram pior resultado no que diz respeito ao ganho de peso e conversão alimentar de leitões desmamados que receberam dieta com finos em relação à peletizada sem finos. É importante ressaltar que 60% da qualidade do pelete é determinada antes da dieta entrar na peletizadora (formulação e moagem).

Em relação ao condicionamento, Steidinger et al. (2000) trabalharam com diferentes temperaturas (60, 68, 77, 85 e 93°C) em dietas complexas, e observaram efeito quadrático sobre o ganho de peso, com ponto de máxima aos 77°C e efeito linear sobre consumo de ração. Ou seja, o aumento da temperatura de condicionamento reduziu o consumo de ração. Então, no caso de dietas complexas, o processo de peletização em altas temperaturas pode resultar em reação de *Maillard* e peletes rígidos, os quais não são bem aceitos pelos leitões jovens, causando redução do consumo de ração (MAKKINK et al., 1994).

A melhoria no desempenho dos suínos que receberam ração peletizada em vez de dietas fareladas pode ser resultado de uma melhor digestibilidade dos nutrientes

(MEDEL et al., 2004; XING et al., 2004), da melhoria da palatabilidade (SKOTCH et al., 1983; CHAE; HAN, 1998; SOLÀ-ORIOI et al., 2009a), e da redução do tempo para consumir o alimento (LAITAT et al., 1999).

Além disso, o tamanho do pelete é outro fator importante a ser considerado. Peletes de menor tamanho podem resultar em melhor desempenho de leitões desmamados em comparação a peletes de maior tamanho (DONG; PLUSKE 2007), mas que nem sempre é o caso (EDGE et al., 2005). Lavorel et al. (1984) avaliaram dietas peletizadas com 2,5, 3,0 e 5,0 mm de diâmetro e observaram que durante as duas semanas pós-desmame os leitões que receberam peletes de 2,5 mm obtiveram melhor taxa de crescimento em relação aos peletes de 5,0 mm. Porém, nas duas semanas seguintes (35 a 48 dias de idade) não houve diferença. Patridge (1989) também observou benefícios de peletes menores (2,4 mm de diâmetro) sobre o consumo de ração e o ganho de peso de leitões desmamados, em relação à peletes maiores (3,2 mm de diâmetro) e ração peletizada/ triturada. Entretanto, Traylor et al. (1996) e Edge et al. (2005) não observaram efeito do tamanho de pelete sobre desempenho.

O tratamento térmico, como a peletização, expansão e extrusão, também tem sido apresentado na literatura como ferramenta para reduzir a incidência de fungos e bactérias em rações, incluindo a *Salmonella* sp. (VELDMAN et al., 1995; BEST, 2007; EFSA, 2008).

Extrusão e expansão das dietas fornecidas aos leitões recém-desmamados também podem melhorar a eficiência alimentar (CHAE et al., 2000; O'DOHERTY; KEADY 2001; OWUSU-ASIEDU et al., 2002), embora isso nem sempre seja o caso (HONGTRAKUL et al., 1998; JOHNSTON et al., 1999). O efeito do tratamento térmico no desempenho de crescimento de suínos depende em grande parte das características do ingrediente alimentar, e a digestibilidade dos nutrientes geralmente não é melhorada pelo tratamento térmico em dietas que contêm principalmente ingredientes alimentares altamente digestíveis (CHAE; HAN, 1998). A peletização pode, portanto, ser mais benéfica do que a extrusão e expansão para dietas fornecidas a leitões durante o período imediato pós-desmame, porque essa dieta muitas vezes contém grandes quantidades de produtos lácteos ou fontes de proteína animal (CHAE

et al., 1997). Na verdade, o tratamento térmico pode ter um impacto negativo sobre o desempenho de suínos desmamados se dietas contendo produtos lácteos ou fontes especiais de proteínas que são suscetíveis a reações de *Maillard* reações forem aquecidas (HONGTRAKUL et al., 1998; JOHNSTON et al., 1999; DONG; PLUSKE, 2007).

O fornecimento de dietas na forma líquida ao invés do alimento seco também pode ajudar leitões recém-desmamados a se adaptarem mais facilmente à transição do leite da porca para alimentação sólida, porque uma dieta líquida é mais adequada para o sistema digestivo imaturo de leitões desmamados do que uma dieta seca (CHOCT et al., 2004b). Alimentação líquida pode beneficiar leitões desmamados por aumentar a altura das vilosidades (DEPREZ et al., 1987; YANG et al., 2001; SCHOLTEN et al., 2002) e a concentração de bactérias produtoras de ácido láctico (GEARY et al., 1996; VAN WINSEN et al., 2001), reduzindo o stress do desmame (LECCE et al., 1979) e melhorando o valor nutritivo dos grãos de cereais, devido ao aumento da atividade de enzimas endógenas inerentes em grãos (CHOCT et al., 2004b).

Suínos alimentados com dietas na forma líquida normalmente melhoram o ganho de peso diário e a eficiência alimentar em comparação a suínos alimentados com dietas fareladas secas (BRAUDE; NEWPORT 1977; LECCE et al., 1979; PARTRIDGE et al., 1992; CHOCT et al., 2004b; HAN et al., 2006). Em 10 experimentos realizados na Dinamarca, o ganho de peso diário foi melhorado em 12,3%, em média, para suínos alimentados com dieta líquida em comparação à mesma dieta na forma seca (JENSEN; MIKKELSEN, 1998). Os resultados de estudos nos Estados Unidos indicam que a resposta positiva da alimentação líquida para suínos desmamados é de até duas vezes maior do que o observado nos experimentos dinamarqueses (ZIJLSTRA et al., 1996; ODLE; HARREL, 1998; KIM et al., 2001). Suínos alimentados com dieta líquida durante os 14 dias iniciais pós-desmame atingiram o ganho de peso esperado 3,7 dias mais cedo do que suínos que foram alimentados com a mesma dieta na forma seca (KIM et al., 2001). A principal razão para estas observações acredita-se ser a de que dietas líquidas resultem no aumento da ingestão de alimentos, o que subsequentemente induz uma estrutura de vilosidades mais saudável e intacta no intestino delgado (DONG; PLUSKE, 2007). Suínos alimentados com dietas líquidas são,

portanto, menos suscetíveis às infecções por *E. coli*. O aumento da síntese de ácidos graxos de cadeia curta e a redução da atividade patogênica no intestino de suínos alimentados com dietas líquidas também pode contribuir para um melhor desempenho (SCHOLTEN et al., 1999).

Existem custos associados com a peletização, mas por causa da melhoria no desempenho, esse custo é facilmente justificado. Para alimentação líquida, os custos variam dependendo da granja que a está usando. Para novas construções, sistemas de alimentação líquida não são mais caros do que os sistemas de alimentação seca, mas custos consideráveis estão envolvidos se as instalações existentes construídas para alimentação seca são convertidas para alimentação líquida para todo o período de creche (STEIN et al., 2013).

Em conclusão, embora haja relativamente poucos estudos que investiguem o efeito da forma física da dieta sobre o desempenho de leitões recém-desmamados, na ausência de antibióticos promotores de crescimento, o processamento e a manipulação da forma física da dieta podem ter efeitos benéficos sobre o desempenho e a saúde dos animais.

1.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os antibióticos têm sido usados na produção animal por mais de 50 anos, e a prática de utilizar antibióticos na alimentação animal como promotores de crescimento tornou-se parte integrante do desenvolvimento de estratégias nutricionais para suínos, principalmente em momentos críticos como o desmame. A redução do crescimento e as doenças entéricas, incluindo diarreia pós-desmame, são as principais preocupações no período imediato pós-desmame e são algumas das principais fontes de prejuízo para a indústria. No entanto, as crescentes preocupações sobre a ligação entre resistência bacteriana e o uso de doses subterapêuticas de antibióticos na alimentação animal (APC) levaram a uma proibição total de antibióticos na alimentação na UE e pressão para remover uso semelhante em outras partes do mundo.

Para minimizar as consequências econômicas associadas com a remoção dos antibióticos nas dietas de suínos, a busca por alternativas eficazes é um imperativo.

Certo número de estratégias nutricionais tem sido sugerido como alternativas para melhorar o desempenho e controlar a diarreia em leitões pós-desmame. Dentre estas estratégias, o processamento e a manipulação da forma física da dieta podem ter efeitos benéficos sobre o desempenho de leitões recém-desmamados e um efeito profilático em distúrbios gastrointestinais. Peletização, extrusão e alimentação líquida são alguns exemplos dos diferentes tipos de processamento e apresentação da dieta que podem ser utilizados. No entanto, a peletização é o processo mais comumente empregado na suinocultura. A peletização melhora o desempenho dos suínos em comparação a dieta farelada, o que pode ser resultado de uma melhor digestibilidade dos nutrientes, melhora da palatabilidade da dieta, e redução do tempo de consumo do alimento, podendo dessa forma ser considerada uma importante alternativa ao uso dos APC.

REFERÊNCIAS

AARESTRUP, F. M. Occurrence of glycopeptide resistance among *Enterococcus faecium* isolates from conventional and ecological poultry farms. **Microbial drug resistance**, v. 1, n. 3, p. 255–257, 1995.

AARESTRUP, F. M.; BAGER, F.; JENSEN, N. E.; MADSEN, M.; MEYLING, A.; WEGENER, H. C. Resistance to antimicrobial agents used for animal therapy in pathogenic-, zoonotic- and indicator bacteria isolated from different food animals in Denmark: a baseline study for the Danish integrated antimicrobial resistance monitoring programme (DANMAP). **Acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica**, v. 106, n. 8, p. 745–770, 1998.

AARESTRUP, F. M. Occurrence, selection and spread of resistance to antimicrobial agents used for growth promotion for food animals in Denmark. **Acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica. Supplementum**, v. 101, p. 1–48, 2000.

AARESTRUP, F. M.; SEYFARTH, A. M.; EMBORG, H. D.; PEDERSEN, K.; HENDRIKSEN, R. S.; BAGER, F. Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 45, n. 7, p. 2054-2059, 2001.

AARESTRUP, F. M. Effects of termination of AGP use on antimicrobial resistance in food animals. In: Working papers for the WHO international review panels evaluation, 2003, Geneva. **Anais...** Document WHO/CDS/CPE/ZFK/2003.1a. World Health

Organization, Geneva, Switzerland, 2003. p. 6-11.

AARESTRUP, F. M. The origin, evolution and local and global dissemination of antimicrobial resistance. In: AARESTRUP, F. M. (Ed). **Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin**. Washington, DC: ASM Press, USA, 2006. p. 339–360.

AARESTRUP, F. M.; JENSEN, V. F.; EMBORG, H. D.; JACOBSEN, E.; WEGENER, H. C. Changes in the use of antimicrobials and the effects on productivity of swine farms in Denmark. **American journal of veterinary research**, v. 71, n. 7, p. 726–733, 2010.

AARESTRUP, F. Sustainable farming: Get pigs off antibiotics. **Nature**, v. 486, n. 7404, p. 465–466, 2012.

AARESTRUP, F. M. The livestock reservoir for antimicrobial resistance: a personal view on changing patterns of risks, effects of interventions and the way forward. **Philosophical Transactions of the Royal Society**, v. B 370, n. 1670, p. 1-13, 2015.

ABRAHAM, E. P.; CHAIN, E.; FLETCHER, C. M.; GARDNER, A. D.; HEATLEY, N. G.; JENNINGS, M. A.; FLOREY, H. W. Further observations on penicillin. **The Lancet**, v. 238, n. 6155, p. 177–189, 1941.

AGERSØ, Y.; JENSEN, J. D.; HASMAN, H.; PEDERSEN, K. Spread of extended spectrum cephalosporinase-producing *Escherichia coli* clones and plasmids from parent animals to broilers and to broiler meat in a production without use of cephalosporins. **Foodborne pathogens and disease**, v. 11, n. 9, p. 740–746, 2014.

ALBAN, L.; NIELSEN, E. O.; DAHL, J. A human health risk assessment for macrolide-resistant *Campylobacter* associated with the use of macrolides in Danish pig production. **Preventive veterinary medicine**, v. 83, n. 2, p. 115-129, 2008.

ALBAN, L.; DAHL, J.; ANDREASEN, M.; PETERSEN, J. V.; SANDBERG, M. Possible impact of the “yellow card” antimicrobial scheme on meat inspection lesions in Danish finisher pigs. **Preventive veterinary medicine**, v. 108, n. 4, p. 334-341, 2013.

ALLEN, H. K.; LEVINE, U. Y.; LOOFT, T.; BANDRICK, M.; CASEY, T. A. Treatment, promotion, commotion: antibiotic alternatives in food-producing animals. **Trends in Microbiology**, v. 21, n. 3, p. 114-119, 2013.

AMERAH, A. M.; RAVINDRAN, V.; LENTLE, R. G.; THOMAS, D. G. Feed Particle Size: Implications on the Digestion and Performance in Poultry. **World's Poultry Science**, v. 63, n. 3, p. 439-51, 2007.

AMEZCUA, R.; FRIENDSHIP, R. M.; DEWEY, C. E.; GYLES, C.; FAIRBROTHER, J. M. Presentation of postweaning *Escherichia coli* diarrhea in southern Ontario, prevalence of hemolytic *E. coli* serogroups involved, and their antimicrobial resistance patterns. **Canadian journal of veterinary research**, v. 66, n. 2, p. 73–78, 2002.

ANDERSON, D. B.; MCCRACKEN, V. J.; AMINOV, R. I.; SIMPSON, J. M.; MACKIE, R. I.; VERSTEGEN, M. W. A.; GASKINS, H. R. Gut Microbiology and Growth-Promoting Antibiotics in Swine. **Nutrition Abstracts and Reviews Series B**, v. 70, p. 101–188, 1999.

ANDERSSON, D. I.; HUGHES, D. Persistence of antibiotic resistance in bacterial populations. **FEMS microbiology reviews**, v. 35, n. 5, p. 901–911, 2011.

ANDERSSON, D. I.; HUGHES, D. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. **Nature reviews microbiology**, v. 12, n. 7, p. 465–78, 2014.

ANDREASEN, M.; ALBAN, L.; DAHL, J.; NIELSEN, A. C. Risk-mitigation for antimicrobial resistance in Danish swine herds at a national level. **Journal of Agricultural Science and Technology A**, v. 2, p. 412-416, 2012.

AXE, D. E. Factors affecting uniformity of a mix. **Animal Fedd Science and Technology**, v. 53, p. 211-220, 1995.

BAGER, F.; AARESTRUP, F. M.; WEGENER, H. C. Dealing with antimicrobial resistance - the Danish experience. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 80, n. 2, p. 223-228, 2000.

BAGER, F.; EMBORG, H. D.; AARESTRUP, F. M.; WEGENER, H. C. DANMAP: The Danish experience following the ban on antimicrobial growth promoters: trends in microbial resistance and antimicrobial use. **Danish Veterinary Institute**, 2007. Disponível em: <<http://en.engormix.com/MA-pig-industry/nutrition/articles/danmap-danish-experience-following-t330/p0.htm>> Acesso em: 27 janeiro 2016.

BARK, L. J.; CRENSHAW, T. D.; LEIBBRANDT, V. D. The effect of meal intervals and weaning on feed intake of early weaned pigs. **Journal of animal science**, v. 62, n. 5, p. 1233–1239, 1986.

BARNES, E. M. The effect of antibiotic supplements on the faecal streptococci (Lancefield group D) of poultry. **British Veterinary Journal**, v. 114, p. 333–344, 1958.

BATES, J.; JORDENS, J. Z.; SELKON, J. B. Evidence for an animal origin of vancomycin resistant enterococci. **Lancet**, v. 342, n. 8869, p. 490–491, 1993.

BEHNKE, K. Factors affecting pellet quality. In: Proceedings Maryland Nutrition Conference, 1994, Maryland. **Anais...** College of Agriculture, University of Maryland, 1994. p. 44-54.

BELLAVER, C.; NONES, K. A importância da granulometria, da mistura e da peletização da ração avícola. In: IV Simpósio Goiano de Avicultura, 2000, Goiânia. **Anais...** IV Simpósio Goiano de Avicultura, Goiânia-GO, 2000. p. 1-18.

BENGTSSON, B.; GREKO, C. Antibiotic resistance-consequences for animal health,

welfare, and food production. **Upsala Journal of Medical Sciences**, v. 119, n. 2, p. 96-102, 2016.

BERTOL, T. M. Alimentação dos leitões na creche de acordo com a idade de desmame. Instrução técnica para o suinocultor. **EMBRAPA suínos e aves**, n.13, 1999. Disponível em: <http://www.cnpsa.embrapa.br/sgc/sgc_publicacoes/itsu013.pdf> Acesso em: 17 dezembro 2015.

BEST, P. Vectores objetivo en la transferencia de salmonera. Las medidas para prevenir las recontaminaciones son una parte importante del plan de control. **Industria Avícola**, p. 26-28, 2007.

BIAGI, J.D. Implicações da granulometria de ingredientes na qualidade de peletes e na economia da produção de rações. In: Simpósio sobre granulometria de ingredientes e rações para suínos e aves, 1998, Concórdia. **Anais...** Concórdia: EMBRAPA-CNPSA, 1998. p. 57-70.

BLACK, W. D. The use of antimicrobial drugs in agriculture. **Canadian journal of physiology and pharmacology**, v. 62, n. 8, p. 1044–1048, 1984.

BLAIR, J. M.; BAVRO, V. N.; RICCI, V.; MODI, N.; CACCIOTTO, P.; KLEINEKATHFER, U.; RUGGERONE, P.; VARGIU, A. V.; BAYLAY, A. J.; SMITH, H. E.; BRANDON, Y.; GALLOWAY, D.; PIDDOCK, L. J. V. AcrB drug-binding pocket substitution confers clinically relevant resistance and altered substrate specificity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the U S A**, v. 112, n. 11, p. 3511–3516, 2015.

BOERLIN, P.; REID-SMITH, R. J. Antimicrobial resistance: its emergence and transmission. **Animal health research reviews**, v. 9, n. 2, p. 115–126, 2008.

BORCHARDT, R. A.; ROLSTON, K. V. Antibiotic shortages: effective alternatives in the face of a growing problem. **JAAPA: official journal of the American Academy of Physician Assistants**, v. 26, n. 2, p. 13-18, 2013.

BOURLIOUX, P. Which alternatives are at our disposal in the anti-infectious therapeutics face to multi-drug resistant bacteria?. **Annales pharmaceutiques françaises**, v. 71, n.3, p. 150–158, 2013.

BRASIL. Instrução Normativa nº 45, de 22 de novembro de 2016. Proíbe, em todo o território nacional, a importação e a fabricação da substância antimicrobiana sulfato de colistina, com a finalidade de aditivo zootécnico melhorador de desempenho na alimentação animal. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 229, 30 de nov. de 2016, seção1, p. 6.

BRAUDE, R.; NEWPORT, M. J. A note on a comparison of two systems for rearing pigs weaned at 2 days of age, involving either a liquid or a pelleted diet. **Animal Science**, v. 24, n. 2, p. 271-274, 1977.

BRIGGS, J. L.; MAIER, D. E.; WAKINS, B. A.; BEHNKE, K. C. Effect of Ingredients and Processing Parameters on Pellet Quality. **Poultry Science**, v. 78, p. 1464-71, 1999.

CALLESEN, J. Effects of termination of AGP use on pig welfare and productivity. In: Proc. Beyond Antibiotic Growth Promoters in Food Animal Production, 2002, Copenhagen. **Anais...** DanishVet. Inst., Copenhagen, and the Danish Inst. Agri. Sci., Tjele, Denmark, 2002.

CALLESEN, J. 2003. Effects of termination of AGP use on pig welfare and productivity. In: Working papers for the WHO international review panels evaluation, 2003, Geneva. **Anais...** Document WHO/CDS/CPE/ZFK/2003.1a. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2003. p. 43-46.

CARROLL, J. A. Can subtherapeutic levels of antibiotics be eliminated from swine diets. **Advances In Pork Production**, v. 14, p. 151-158, 2003.

CASEWELL, M.; FRIIS, C.; MARCO, E.; MCMULLIN, P.; PHILLIPS, I. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 52, n. 2, p. 159-161, 2003.

CASTANON, J. I. R. Review: History of the Use of Antibiotic as Growth Promoters in European Poultry Feeds. **Poultry Science**, v. 86, p. 2466–2471, 2007.

CASTILLO-SOTO, W. L.; KRONKA, R. N.; PIZAURO JR., J. M. et al. Efeito da substituição do farelo de soja pela levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) como fonte protéica em dietas para leitões desmamados sobre a morfologia intestinal e atividade das enzimas digestivas intestinais. **Archivos Latinoamericanos de Producción Animal**, v.12, n.1, p.21-27, 2004.

CHAE, B. J.; KANG, H. I.; CHUNG, Y. K. Growth performance and nutrient digestibility in weaned pigs: The effect of pelleting and extrusion of a diet containing a milk product. **Annales of Animal Research Science**, v. 8, p. 74-82, 1997.

CHAE, B. J.; HAN, I. K. Processing effects of feeds in swine: Review. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 11, n. 5, p. 597-607, 1998.

CHAE, B. J.; KIM, Y. G.; HAN, I. K.; KIM, J. H.; CHO, W. T.; HANCOCK, J. D.; KIM, I. H. Effects of particle size and extrusion of maize and sorghum on ileal digestibility and growthperformance in pigs weaned at 14 and 21 days of age. **Journal of Animal and Feed Sciences**, v. 9, n. 4, p. 363-377, 2000.

CHANTZIARAS, I.; BOYEN, F.; CALLENS, B.; DEWULF, J. Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals: a report on seven countries. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, p. 827–834, 2014.

CHENG, G.; HAO, H.; XIE, S.; WANG, X.; DAI, M.; HUANG, L.; YUAN, Z. Antibiotic

alternatives: the substitution of antibiotics in animal husbandry? **Frontiers in Microbiology**, v. 5, article 217, p. 1-15, 2014.

CHOCT, M.; SELBY, E. A. D.; CADOGAN, D. J.; CAMPBELL, R. G. Effects of particle size, processing, and dry or liquid feeding on performance of piglets. **Australian Journal of Agricultural Research**, v. 55, p. 237-245, 2004a.

CHOCT, M.; SELBY, E. A. D.; CADOGAN, D. J.; CAMPBELL, R. G. Effect of liquid to feed ratio, steeping time, and enzyme supplementation on the performance of weaner pigs. **Australian Journal of Agricultural Research**, v. 55, p. 247-252, 2004b.

COGLIANI, C.; GOOSSENS, H.; GREKO, C. Restricting antimicrobial use in food animals: lessons from Europe. **Microbe**, v. 6, n. 6, p. 274–279, 2011.

COLLIGNON, P.; WEGENER, H. C.; BRAAM, P.; BUTLER, C. D. The routine use of antibiotics to promote animal growth does little to benefit protein undernutrition in the developing world. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, n. 7, p. 1007–1013, 2005.

COMMISSION ON ANTIMICROBIAL FEED ADDITIVES. Antimicrobial Feed Additives. Government Official Reports, SOU; Ministry of Agriculture: Stockholm, 1997, p. 132.

COOK, M. E.; TROTT D. L. IgY: immune components of eggs as a source of passive immunity for animals and humans. **World's Poultry Science Journal**, v. 66, n. 2, p. 215–25, 2010.

CORPET, D. E. Microbiological hazards for humans of antimicrobial growth promoter use in animal production. **Revue Médecine Vétérinaire**, v. 12, n. 147, p. 850-862, 1995.

CROMWELL, G. L.; DAVIS, G. W.; MORROW, W. E.; PRIMO, R. A.; ROZEBOOM, D. W.; SIMS, M. D.; STANISIEWSKI, E. P.; HO C. H. Efficacy of the antimicrobial compound U-82, 127 as a growthpromoter for growing-finishing pigs. **Journal of Animal Science**, v. 74, n. 6, p. 1284-1287, 1996.

CROMWELL, G. L. Antimicrobial and promicrobial agents. In: Lewis, A. J.; Southern, L. L. (Eds). **Swine nutrition**. 2 ed., CRC Press, Boca Raton, FL, 2001. p. 401-426.

CROMWELL, G. L. Why and how antibiotics are used in swine production. **Animal Biotechnology**, v. 13, p. 7–27, 2002.

DANMAP - Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme. Use of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Bacteria from Food Animals, Foods and Humans in Denmark, 2003. Disponível em: <<http://www.danmap.org/>> Acesso em: 02 dezembro 2016.

DANMAP - Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme. Use of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Bacteria from Food Animals, Foods and Humans in Denmark, 2004. Disponível em:

<<http://www.danmap.org/>> Acesso em: 14 dezembro 2016.

DANMAP - Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme. Use of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Bacteria from Food Animals, Foods and Humans in Denmark. 2010. Disponível em: <<http://www.danmap.org/>> Acesso em: 07 dezembro 2016.

DANMAP - Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme. Use of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Bacteria from Food Animals, Food and Humans in Denmark, 2012. Disponível em: <<http://www.danmap.org/>> Acesso em: 08 dezembro 2016.

DE LANGE, C. F. M.; PLUSKE, J. R.; GONG, J.; NYACHOTI, C. M. Strategic use of feed ingredients and feed additives to stimulate gut health and development in young pigs. **Livestock Science**, v. 134, n. 1-3, p. 124–134, 2010.

DEPREZ, P.; DEROOSE, P.; VAN DEN HENDE, C.; MULLE, E.; OYAERT, W. Liquid versus dry feeding in weaned piglets: the influence on small intestine morphology. **Journal of Veterinary Medicine**, Series B, v. 34, n. 1-10, p. 254-259, 1987.

DIBNER, J. J.; RICHARDS, J. D. Antibiotic Growth Promoters in Agriculture: History and Mode of Action. **Poultry Science**, v. 84, p. 634–643, 2005.

DONG, G. Z.; PLUSKE, J. R. The low feed intake in newly-weaned pigs: Problems and possible solutions. **Asian Australian Journal of Animal Sciences**, v. 20, n. 3, p. 440-452, 2007.

DOYLE, M. E. Alternatives to antibiotic use for growth promotion in animal husbandary. **Food Research Institute Briefings**, 2001. Disponível em: <http://www.iatp.org/files/Alternatives_to_Antibiotic_Use_for_Growth_Prom.pdf> Acesso em 30 novembro 2016.

DOYLE, M. P.; LONERAGAN, G. H.; SCOTT, H. M.; SINGER, R. S. Antimicrobial resistance: challenges and perspectives. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 12, n. 2, p. 234-248, 2013.

EC - European Union. Regulation (Ec) n° 1831/2003 Of The European Parliament and of The Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition. **Official Journal of the European Union**, L 268/29, 2003. Disponível em: <<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX%3A32003R1831>> Acesso em: 15 outubro de 2014.

EDGE, H. L.; DALBY, J. A.; ROWLINSON, P.; VARLEY, M. A. The effect of pellet diameter on the performance of young pigs. **Livestock Production Science**, v. 97, n. 2-3, p. 203-209, 2005.

EFSA. Scientific opinion of the panel on biological hazards on a request from health and

consumer protection, Directorate General, European Commission on Microbiological Risk Assessment in feedingstuffs for food-producing animals. **The EFSA Journal**, v. 720, p. 1-84, 2008.

EISENSTEIN, B.; HERMSEN, E. D. Resistant infections: a tragic irony in modern medicine. **APUA Clinical Newsletter**, v. 30, p. 11–12, 2012.

ELLIOTT, S. D.; BARNES, E. M. Changes in serological type and antibiotic resistance on Lancefield group D streptococci in chickens receiving dietary chlortetracycline. **The Journal of General and Applied Microbiology**, v. 20, p. 426–433 1959.

ELWINGER, K.; ENGSTROM, E.; BERNDSTON, B.; FOSSUM, O.; WALDENSTEDT, L. Effect of antibiotic growth promoters and anticoccidials on growth of *Clostridium perfringens* in the caeca and on performance of broiler chickens. **Acta veterinaria Scandinavica**, v. 39, n. 4, p. 433–441, 1998.

EMBORG, H.; ERSBOLL, A. K.; HEUER, O. E.; WEGENER, H. C. The effect of discontinuing the use of antimicrobial growth promoters on the productivity in the Danish broiler production. **Preventive veterinary medicine**, v. 50, n. 1-2, p. 53–70, 2001.

EMBORG, H. D.; ERSBOLL, A. K.; HEUER, O. E.; WEGENER, H. C. Effects of termination of antimicrobial growth promoter use for broiler health and productivity. In: Working papers for the WHO international review panel's evaluation, 2002, Geneva. **Anais...** Document WHO/CDS/CPE/ZFK/2003.1a. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2002. p. 38-41.

ENSMINGER, M.E. Processing effects on nutrition. In: MCELLHINEY, R. R. (Ed.) **Feed Manufacturing Technology III**. American Feed Industry Association, Inc., Arlington, VA, 1985. p. 529.

European Medicines Agency. Sales of veterinary antimicrobial agents in 25 EU/EEA countries in 2011. Third ESVAC report, 2013. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/10/WC500152311.pdf> Acesso em: 12 dezembro 2016.

EVANS, M. C.; WEGENER, H. C. Antimicrobial growth promoters and *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. in poultry and swine, Denmark. **Emerging Infectious Diseases**, v. 9, n. 4, p. 489-492, 2003.

FALK, D. Feed Manufacturing Technology III. In: MCELLHINEY, R. R. (Ed.) **American Feed Industry Association**. Arlington, VA, 1985.

FAOSTAT - Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2014. Disponível em: <<http://faostat.fao.org/site/569/DesktopDefault.aspx?PageID=569#ancor>> Acesso em: 13 novembro 2016.

FAOSTAT - Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2015. Disponível

em: <<http://faostat.fao.org/site/569/DesktopDefault.aspx?PageID=569#ancor>> Acesso em: 10 novembro 2016.

FDA – Food and Drug Administration. **Guidance for Industry #209**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/animalveterinary/guidancecomplianceenforcement/guidanceforindustry/ucm216936.pdf>> Acesso em: 03 dezembro 2016.

FDA - Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. Public Health Service Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Office of Surveillance and Epidemiology. **Drug use review**, 2012a. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM319435.pdf>> Acesso em 19 dezembro 2016.

FDA - Food and Drug Administration. Center for Veterinary Medicine, Food and Drug Administration. New animal drugs and new animal drug combination products administered in or on medicated feed or drinking water of foodproducing animals: recommendations for drug sponsors for voluntarily aligning product use conditions with GFI #209. **Guidance for Industry #213**, 2012b, p. 1–18. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM299624.pdf>> Acesso em: 10 novembro 2016.

FDA - Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. **2011 Summery report on antimicrobials sold or distributed for use in food-producing animals**, 2014. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/forindustry/userfees/animaldruguserfeeactadufa/ucm338170.pdf>> Acesso em: 07 novembro 2016.

FEDALTO, L. M.; TKACZ, M.; ADER, L. P. Probióticos na alimentação de leitões do desmame aos 63 dias de idade. **Archives of Veterinary Science** v. 7, n. 1, p. 83-88, 2002.

FLEMING, A. On the antibacterial action of cultures of a penicillum, with special reference to their use in the isolation of B. influenza. **British journal of experimental pathology**, v. 10, n. 3, p. 226–236, 1929.

FRASER-MOODIE, W. Struggle against infection. **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, v. 64, n. 1, p. 87–94, 1971.

GADZIRAYI, C.T.; MUTANDWA, E.; CHIHIYA, J.; MLAMBO, R. A Comparative Economic Analysis of Mash and Pelleted Feed in Broiler Production under Deep Litter Housing System. **International Journal of Poultry Science**, v.7, p.629-631, 2006.

GALLOIS, M.; ROTHKOTTER, H. J.; BAILEY, M.; STOKES, C. R.; OSWALD, I. P. Natural alternatives to in-feed antibiotics in pig production: can immunomodulators play a role? **Animal: an international journal of animal bioscience**, v. 3, n. 12, p. 1644-1661, 2009.

GAGGIÀ, F.; MATTARELLI, P.; BIAVATI, B. Review: Probiotics and prebiotics in animal feeding for safe food production. **International Journal of Food Microbiology** v. 141, n. 1, p. S15–S28, 2010.

GARCIA-MIGURA, L.; SANCHEZ-VALENZUELA, A. J.; JENSEN, L. B. Presence of glycopeptide-encoding plasmids in enterococcal isolates from food and humans in Denmark. **Foodborne pathogens and disease**, v. 8, n. 11, p.1191-1197, 2011.

GARCIA, G. G.; SILVEIRA, J. C. G. Comparação entre formas físicas da ração no desempenho de leitões do desmame aos 70 dias de idade. **Ciência Rural**, v. 25, n. 1, p. 151-156, 1995.

GASKINS, H. R.; COLLIER, C. T.; ANDERSON, D. B. Antibiotics as growth promotants: mode of action. **Animal Biotechnology**, v. 13, n. 1, p. 29–42, 2002.

GEARY, T. M.; BROOKS, P. H.; MORGAN, D. T.; CAMPBELL, A.; RUSSELL, P. J. Performance of weaner pigs fed ad libitum with liquid feed at different dry matter concentrations. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 72, n.1, p. 17-24, 1996.

GOODBAND, R. D.; TOKACH, M. D.; NELSSON, J. L. The effects of diet particle size on animal performance. **MF-2050. Feed Manufacturing**. Kansas State University Agricultural Experiment Station and Cooperative Extension Service, Manhattan, KS, 1995.

GRAHAM, J. P.; BOLAND, J. J.; SILBERGELD, E. Growth promoting antibiotics in food animal production: an economic analysis. **Public Health Reports**, v. 122, n. 1, p. 79–87, 2007.

GRAHAM, J. P.; EVANS, S. L.; PRICE, L. B.; SILBERGELD, E. K. Fate of antimicrobial-resistant enterococci and staphylococci and resistance determinants in stored poultry litter. **Environmental research**, Section A, v. 109, n. 6, p. 682–689, 2009.

GRAVE, K.; JENSEN, V. F.; ODENSVIK, K.; WIERUP, M.; BANGEN, M. Usage of veterinary therapeutic antimicrobials in Denmark, Norway and Sweden following termination of antimicrobial growth promoter use. **Preventive veterinary medicine**, v. 75, n. 1-2, p. 123-132, 2006.

GREENWOOD, C. T. Organization of starch granules. In: PIGMAN, W.; HORTON, D. (Ed). **The Carbohydrates, Chemistry and Technology**. 2. ed. Academic Press: London, UK, 1970. p. 471.

GREKO, C. Safety aspects on non-use of antimicrobials as growth promoters. In: Piva, A.; Bach Knudsen, K. E.; Lindberg, J. E. (Ed). **Gut Environment of Pigs**. Nottingham University Press: Nottingham, UK, 2001. p. 219-230.

GULLBERG, E.; CAO, S.; BERG, O. G.; ILBACK, C.; SANDEGREN, L.; HUGHES, D.;

ANDERSSON, D. I. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. **PLOS Pathogens**, v. 7, n. 7, p. e1002158, 2011.

HAESE, D.; SILVA, B. A. N. Antibióticos como promotores de crescimento em monogástricos. **Revista Eletrônica Nutritime**, v. 1, n. 1, p. 7-19, 2004.

HALAS, D.; HEO, J. M.; HANSEN, C. F.; KIM, J. C.; HAMPSON, D. J.; MULLAN, B. P.; PLUSKE, J. R. Organic acids, prebiotics and protein level as dietary tools to control the weaning transition and reduce post-weaning diarrhoea in piglets. **CAB Reviews Perspectives in Agriculture Veterinary Science Nutrition and Natural Resources**, v. 2, n. 79, p. 13, 2007.

HALD, T.; DANILO, M. A.; WONG, L. F.; AARESTRUP, F. M. The attributions of human infections with antimicrobial resistant *Salmonella* bacteria in Denmark to sources of animal origin. **Foodborne pathogens and disease**, v. 4, n. 3, p. 313-326, 2007.

HAMMERUM, A. M.; LESTER, C. H.; NEIMANN, J.; PORSBO, L. J.; OLSEN, K. E. P.; JENSEN, L. B.; EMBORG, H-D.; WEGENER, H. C.; FRIMODT-MOLLER, N. A vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolate from a Danish health volunteer, detected 7 years after the ban of avoparcin is possibly related to pig isolates. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 53, n. 3, p. 547-549, 2004.

HAMMERUM, A. M.; HEUER, O. E.; EMBORG, H-D.; BAGGER-SKJØT, L.; JENSEN, V. F.; ROGUES, A-M.; SKOV, R. L.; AGERSØ, Y.; BRANDT, C. T.; SEYFARTH, A. M.; MULLER, A.; HOVGAARD, K.; AJUFO, J.; BAGER, F.; AARESTRUP, F. M.; FRIMODT-MØLLER, N.; WEGENER, H. C.; MONNET, D. L. Danish integrated antimicrobial resistance monitoring and research program. **Emerging infectious diseases**, v. 13, n. 11, p. 1632-1639, 2007a.

HAMMERUM, A. M.; HEUER, O. E.; LESTER, C. H.; AGERSØ, Y.; SEYFARTH, A. M.; EMBORG, H-D.; FRIMODT-MØLLER, N.; MONNET, D. L. Comment on: withdrawal of growth-promoting antibiotics in Europe and its effects in relation to human health. **International journal of antimicrobial agents**, v. 30, n. 5, p. 466-468, 2007b.

HAMMERUM, A. M.; HEUER, O. E. Human health hazards from antimicrobial resistant *Escherichia coli* of animal origin. **Clinical infectious diseases**, v. 48, n. 7, p. 916–21, 2009.

HAMMERUM, A. M.; LESTER, C. H.; HEUER, O. E. Antimicrobial-resistant enterococci in animals and meat: a human health hazard? **Foodborne pathogens and disease**, v. 7, n. 10, p. 1137-1146, 2010.

HAMPSON, D. J. Postweaning *Escherichia coli* diarrhoea in pigs. In: GYLES, C. L. (Ed). ***Escherichia coli* in Domestic Animals and Humans**. Wallingford UK: CAB International, 1994. p. 171–191.

HAN, Y. K.; THACKER, P. A.; YANG, J. S. Effects of duration of liquid feeding on

performance and nutrient digestibility in weaned pigs. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 19, n. 3, p. 396-401, 2006.

HANCOCK, J. D.; BEHNKE, K. C. Use of ingredient and diet processing technologies to produce quality feeds for pigs. In: LEWIS, A.J.; SOUTHER, L.L. (Eds.) **Swine Nutrition**. 2. ed. CRS Press: Boca Raton, FL, USA, 2001. p. 469-492.

HANCOCK, J. D.; TRAYLOR, S. L.; HINES, R. H. Effect of diet form and fines in pelleted diets on growth performance of nursery pigs. **Journal of Animal Science**, v. 77, n. 1, p. 214, 1994.

HANSEN, J. A.; NELSSSEN, J. L.; TOKACH, M. D.; GOODBAND, R. D.; KATS, L. J.; FRIESEN, K. G. Effects of a grind and mix high nutrient density diet on starter pig performance. **Journal of Animal Science**, v. 70, n. 1, p. 59, 1992.

HAYES, D. J.; JENSEN, H. H.; BACKSTROM, L.; FABIOSA, J. Economic impact of a ban on the use of over the counter antibiotics in US swine rations. **International Food and Agribusiness Management Review**, v. 4, p. 81-97, 2001.

HEALY, B. J.; HANCOCK, J. D.; KENNEDY, G. A.; BRAMEL-COX, P. J.; BEHNKE, K. C.; HINES, R. H. Optimum particle size of corn and hard and soft sorghum for nursery pigs. **Journal of Animal Science**, v. 72, p. 2227-2236, 1994.

HEO, J. M.; KIM, J. C.; HANSEN, C. F.; MULLAN, B. P.; HAMPSON, D. J.; MARIBO, H.; KJELDSSEN, N.; PLUSKE, J. R. Effects of dietary protein level and zinc oxide supplementation on the incidence of post-weaning diarrhea in weaner pigs challenged with an enterotoxigenic strain of *Escherichia coli*. **Livestock Science**, v. 133, n. 1-3, p. 210-213, 2010.

HEO, J. M.; OPAPEJU, F. O.; PLUSKE, J. R.; KIM, J. C.; HAMPSON, D. J.; NYACHOTI, C. M. Gastrointestinal health and function in weaned pigs: a review of feeding strategies to control post-weaning diarrhoea without using in-feed antimicrobial compounds. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 97, n. 2, p. 207-237, 2013.

HOLT, J. P.; VAN HEUGTEN, E.; GRAVES, A. K.; SEE, M. T.; MORROW, W. E. M. Growth performance and antibiotic tolerance patterns of nursery and finishing pigs fed growth-promoting levels of antibiotics. **Livestock Science**, v. 136, p. 184-191, 2011.

HONGTRAKUL, K.; GOODBAND, R. D.; BEHNKE, K. C.; NELSSSEN J. L.; TOKACH, M. D.; BERGSTROM, J. R.; NESSMITH, JR.; W. B.; KIM, I. H. The effects of extrusion processing of carbohydrate sources on weanling pig performance. **Journal of Animal Science**, v. 76, p. 3034-3042, 1998.

HUMPHREY, T. J.; JORGENSEN, F.; FROST, J. A.; WADDA, H.; DOMINGUE, G.; ELVISS, N. C., GRIGGS, D. J.; PIDDOCK, L. J. Prevalence and subtypes of ciprofloxacin-resistant *Campylobacter* spp. in commercial poultry flocks before, during, and after treatment with fluoroquinolones. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v.

49, n. 2, p. 690–698, 2005.

JABES, D. The antibiotic R&D pipeline: an update. **Current opinion in microbiology**, v. 14, n. 5, p. 564–569, 2011.

JACELA, J. Y.; DEROUCHÉY, J. M.; TOKACH, M. D.; GOODBAND, R. D.; NELSSON, J. L.; RENTER, D. G.; DRITZ, S. S. Feed additives for swine: Fact sheets – acidifiers and antibiotics. **Journal of Swine Health and Production**, v. 17, n. 15, p. 270-275, 2009.

JAKOBSEN, L.; SPANGHOLM, D. J.; PEDERSEN, K.; JENSEN, L. B.; EMBORG, H. D.; AGERSØ, Y.; AARESTRUP, F. M.; HAMMERUM, A. M.; FRIMODT-MØLLER, N. Broiler chickens, broiler chicken meat, pigs and pork as sources of ExPEC related virulence genes and resistance in *Escherichia coli* isolates from community-dwelling humans and UTI patients. **International journal of food microbiology**, v. 142, n. 1-2, p. 264-272, 2010a.

JAKOBSEN, L.; KURBASIC, A.; SKJØT-RASMUSSEN, L.; EJRNÆS, K.; PORSBO, L. J.; PEDERSEN, K.; JENSEN, L. B.; EMBORG, H. D.; AGERSØ, Y.; OLSEN, K. E. P.; AARESTRUP, F. M.; FRIMODT-MØLLER, N.; HAMMERUM, A. M. *Escherichia coli* isolates from broiler chicken meat, broiler chickens, pork, and pigs share phylogroups and antimicrobial resistance with community-dwelling humans and patients with urinary tract infection. **Foodborne pathogens and disease**, v. 7, n. 5, p. 537-547, 2010b.

JENSEN, A. H.; BECKER, D. E. Effect of pelleting diets and dietary components on the performance of young pigs. **Journal of Animal Science**, v. 24, p. 392-397, 1965.

JENSEN, B. B.; MIKKELSEN, L. L. 1998. Feeding liquid diets to pigs. In: Garnsworthy, P. C.; Wiseman, J. (Eds.) **Recent advances in animal nutrition**. Nottingham University Press: Loughborough, UK, 1998. p. 107-126.

JENSEN, V. F.; NEIMANN, J.; HAMMERUM, A. M.; MØLBAK, K.; WEGENER, H. C. Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? An unbiased review? **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 54, p. 274–275, 2004.

JENSEN, H.; HAYES, D. J. Impact of Denmark's ban on antimicrobials for growth promotion. **Current Opinion in Microbiology**, v. 19, p. 30–36, 2014.

JOHNSON, P. J.; TOWNSEND, J. P.; BØHN, T.; SIMONSEN, G. S.; SUNDSFJORD, A.; NIELSEN, K. M. Factors affecting the reversal of antimicrobial-drug resistance. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 9, n. 6, p. 357-364, 2009.

JOHNSTON, S. L.; HINES, R. H.; HANCOCK, J. D.; BEHNKE, K. C.; TRAYLOR, S. L.; CHAE, B. J.; HAN, IN K. Effects of expander conditioning of complex nursery diets on growth performance of weanling pigs. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 12, n. 3, p. 395-399, 1999.

JONES, P. W.; TARRANT, M. E. The Effect of Various Factors on the Efficacy of Tylosin as a Growth Promoter in Clinically Healthy Pigs. **Animal Science**, v. 34, n. 2, p. 115–121, 1982.

JONES, F. T.; RICKE, S. C. Observations on the history of the development of antimicrobials and their use in poultry feeds. **Poultry science**, v. 82, n. 4, p. 613–617, 2003.

JUKES, T. H.; STOKSTAD, E. L. R.; TAYLOR, R. R.; COMBS, T. J.; EDWARDS, H. M.; MEADOWS, G. B. Growth promoting effect of aureomycin on pigs. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 26, p. 324–330, 1950.

KIL, D. Y.; STEIN, H. H. Invited Review: Management and feeding strategies to ameliorate the impact of removing antibiotic growth promoters from diets fed to weanling pigs. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 90, n. 4, p. 447-460, 2010.

KIM, J. H.; HEO, K. N.; ODLE, J.; HAN IN. K.; HARRELL, R. J. Liquid diets accelerate the growth of early-weaned pigs and the effects are maintained to market weight. **Journal of Animal Science**, v. 79, n. 2, p. 427-434, 2001.

KIM, I. H.; HANCOCK, J. D.; HONG, J. W.; CABRERA, M. R.; HINES, R. H.; BEHNKE, K. C. Corn particle size affects nutritional value of simple and complex diets for nursery pigs and broilers chicks. **Asian-Australian Journal of Animal Science**, v. 15, n. 6, p. 872-877, 2002.

KJELDSEN, N. Producing pork without antibiotic growth promoters: the Danish experience. **Advanced Pork Production**, v. 13, p. 107-115, 2002.

KJELDSEN, N. Effects of the ban on antimicrobial feed additives on pig production in Denmark. **Pig Journal**, 2006, v. 57, p. 131-139, 2006.

KLEIN, A. A. Pontos críticos do controle de qualidade em fábricas de ração – uma abordagem prática. **Anais... SIMPÓSIO INTERNACIONAL ACAV – EMBRAPA SOBRE NUTRIÇÃO DE AVES**, 1. (EMBRAPA - CNPSA. Documentos, 56). p. 1-19, 1999.

KYRIAKIS, S. C.; BOURTZI-HATZOPOULOU, E.; ALEXOPOULOS, C.; KRITAS, S. K.; POLYZOPOULOU, Z.; LEKKAS, S.; GARDEY, L. Field evaluation of the effect of in-feed doxycycline for the control of ileitis in weaned pigs. **Journal of veterinary medicine**, Series B, v. 49, n. 7, p. 317-321, 2002.

LAINÉ, T.; YLIAHO, M.; MYLLYS, V.; POHJANVIRTA, T.; FOSSI, M.; ANTTILA, M. The effect of antimicrobial growth promoter withdrawal on the health of weaned pigs in Finland. **Preventive veterinary medicine**, v. 66, n. 1-4, p. 163–74, 2004.

LAITAT, M.; VANDENHEEDE, M.; DESIRON, A.; CANART, B.; NICKS, B. Comparison of performance, water intake and feeding behaviour of weaned pigs given either pellets or meal. **Animal Science**, v. 69, n. 3, p. 491-499, 1999.

LALLÈS, J. P.; BOSI, P.; SMIDT, H.; STOKES, C. R. Weaning - a challenge to gut physiologists. **Livestock Science**, v. 108, n. 1-3, p. 82–93, 2007.

LALLÈS, J. P. Nutrition and gut health of the young pig around weaning: what news? **Archiva Zootechnica**, v. 11, n. 1, p. 5-15, 2008.

LALLÈS, J. P.; BOSI, P.; JANCZYK, P.; KOOPMANS, S. J.; TORRALLARDONA, D. Impact of bioactive substances on the gastrointestinal tract and performance of weaned piglets: a review. **Animal**, v. 3, n. 12, p. 1625-1643, 2009.

LARA, L. J. C.; BAIÃO, N. C.; ROCHA, J. S. R.; LANA, A. M. Q.; CANÇADO, S. V.; FONTES, D. O.; LEITE, R. S. Influência da forma física da ração e da linhagem sobre o desempenho e rendimento de cortes de frangos de corte. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 60, n. 4, p. 970-978, 2008.

LAVOREL, O.; FEKETE, J.; LEUILLET, M. A comparative study concerning the utilization of pellets of different diameters by the weaned piglet. In: 14th French Swine Research Day, 1984. **Anais...** Institut National de la Recherche Agronomique, 1984. p. 36.

LAXMINARAYAN, R.; DUSE, A.; WATTAL, C.; ZAIDI, A. K.; WERTHEIM, H. F.; SUMPRADIT, N.; Vlieghe, E.; HARA, G. L.; GOULD, I. M.; GOOSSENS, H.; GREKO, C.; SO A. D.; BIGDELI, M.; TOMSON, G.; WOODHOUSE, W.; OMBAKA, E.; PERALTA, A. Q.; QAMAR, F. N.; MIR, F.; KARIUKI, S.; BHUTTA, Z. A.; COATES, A.; BERGSTROM, R.; WRIGHT, G. D.; BROWN, E. D.; CARS, O. Antibiotic resistance-the need for global solutions. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 13, n. 12, p. 1057–1098, 2013.

LE DIVIDICH, J.; SÈVE, B. Effects of underfeeding during the weaning period on growth, metabolism, and hormonal adjustments in the piglet. **Domestic animal endocrinology**, v. 19, n. 2, p. 63-74, 2000.

LECCE, J. G.; ARMSTRONG, W. D.; CRAWFORD, P. C.; DUCHARME, G. A. Nutrition and management of early weaned piglets: liquid vs dry feeding. **Journal of Animal Science**, v. 48, p. 1007-1014, 1979.

LEVY, S. B. Microbial resistance to antibiotics. An evolving and persistent problem. **Lancet**, v. 2, n. 8289, p. 83–88, 1982.

LOWE, R. Judging Pellet Stability as Part of Pellet Quality. **Feed Technology**, v. 9, n. 2, p. 15-19, 2005.

MACFARLANE, G. **Alexander Fleming: the man and the myth**. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1984.

MAKKINK, C.; NEGULESCU, G. P.; GUIXIN, Q.; VERSTEGEN, M. W. A. Effect of

dietary protein source on feed intake, growth, pancreatic enzyme activities and jejunal morphology in newly-weaned piglets. **British Journal of Nutrition**, v. 72, p. 353-368, 1994.

MAPA - MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. Tabela de aditivos antimicrobianos, anticoccidianos e agonistas com uso autorizado na alimentação animal. 2015. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Alimenta%C3%A7%C3%A3o%20Animal/ADITIVOS%20AUTORIZADOS%20COMO%20MD%20e%20ANTICOCCIDIANOS%20015%20-%2025%20abril%20-%20Portal%20MAPA.pdf> Acesso em: 19 jul. 2016.

MAPA - MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. LIMA, J. Uso de substância antimicrobiana em rações animais é proibido. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/comunicacao/noticias/2016/11/uso-de-substancia-antimicrobiana-em-racoes-animais-e-proibido>> Acesso em: 26 de dez. de 2016.

MARON, D. F.; SMITH, T. J.; NACHMAN, K. E. Restrictions on antimicrobial use in food animal production: an international regulatory and economic survey. **Globalization and Health**, v. 9, p. 48, 2013.

MARSHALL, B. M.; LEVY, S. B. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. **Clinical microbiology reviews**, v. 24, n. 4, p. 718–733, 2011.

MARTEL, A.; DEVRIESE, L. A.; CAUWERTS, K.; DE GUSSEM, K.; DECOSTERE, A.; HAESBROUCK, F. Susceptibility of *Clostridium perfringens* strains from broiler chickens to antibiotics and anticoccidials. **Avian pathology**, v. 33, n. 1, p. 3–7, 2004.

MARTINEZ, J. L. Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. **Environmental Pollution**, v. 157, n. 11, p. 2893-2902, 2009.

MAVROMICHALIS, I.; BAKER, D. H. Effects of pelleting and storage of a complex nursery pig diet on lysine bioavailability. **Journal of Agriculture Science**, v. 78, p. 341-347, 2000.

MEDEL, P.; LATORRE, M. A.; DE BLAS, C.; LAZARO, R.; MATEOS, G. G. Heat processing of cereals in mash or pellet diets for young pigs. **Animal Feed Science and Technology**, v. 113, n. 1-4, p. 127-140, 2004.

MEEK, R. W.; VYAS, H.; PIDDOCK, L. J. V. Nonmedical Uses of Antibiotics: Time to Restrict Their Use? **PLoS biology**, v. 13, n. 10, p. 1-11, 2015.

MICHAEL, G. B.; KADLEC, K.; SWEENEY, M. T.; BRZUSZKIEWICZ, E.; LIESEGANG, H.; DANIEL, R.; MURRAY, R. W.; WATTS, J. L.; SCHWARZ, S. ICEPmu1, an integrative conjugative element (ICE) of *Pasteurella multocida*: analysis of the regions that comprise 12 antimicrobial resistance genes. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 67, n. 1, p. 84–90, 2012.

MIGUEL, W. C.; TRINDADE NETO, M. A.; BERTO, D. A.; KOBASHIGAWA, E.; GANDRA, E. R. S. Suplementação de acidificantes em rações de leitões desmamados: desempenho e digestibilidade. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 48, n. 2, p. 141-146, 2011.

MILLET, S.; MAERTENS, L. The European ban on antibiotic growth promoters in animal feed: from challenges to opportunities. **The veterinary journal**, v. 187, n. 2, p. 143–144, 2011.

MINA-BOAC, R. J.; MAGHIRANG, G.; CASADA, M. E. Durability and Breakage of Feed Pellets during Repeated Elevator Handling. In: ASABE Annual International Meeting, ASABE, 2006. **Anais...** ASABE: Portland, Oregon, 2006.

MODESTO, M.; D'AIMMO, M. R.; STEFANINI, I.; TREVISI, P.; DE FILIPPI, S.; CASINI, L.; MAZZONI, M.; BOSI, P.; BIAVATI, B. A novel strategy to select Bifidobacterium strains and prebiotics as natural growth promoters in newly weaned pigs. **Livestock Science**, v. 122, p. 248–258, 2009.

MOELLERING JR, R. C. Discovering new antimicrobial agents. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 37, n. 1, p. 2–9, 2011.

MOORE, P. R.; EVENSON, A.; LUCKEY, T. D.; MCCOY, E.; ELVEHJEM, E. A.; HART, E. B. Use of sulphasuccidine, streptothricin and streptomycin in nutrition studies with the chick. **The Journal of biological chemistry**, v. 165, n. 2, p. 437–441, 1946.

MORAN, E. T. Pelleting: affects feed and its consumption. **Poultry Science**, v. 5, n. 1, p. 30-37, 1987.

MOREIRA, I.; ROSTAGNO, H. S.; SILVA, M. A. E. et al. Uso de ração farelada ou peletizada; quando se utiliza milho pré-cozido na alimentação de leitões. **Revista da Sociedade Brasileira Zootecnia**, v. 24, n. 1, p. 99-107, 1995.

MUDD, A. J.; LAWRENCE, K.; WALTON, J. Study of Sweden's model on anti-microbial use shows usage has increased since 1986 ban. **Feedstuffs**, v. 10, 1998.

MURAMATSU, K.; MASSUQUETTO, A.; DAHLKE, F.; MAIORKA, A. Factors that Affect Pellet Quality: A Review. **Journal of Agricultural Science and Technology A** 5, p. 717-722, 2015.

NETA, C. S. S. **Granulometria e processamento de dietas para leitões dos 23 aos 71 dias de idade**. 2015. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) – Escola de Veterinária. Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Belo Horizonte, Minas Gerais. 47 p.

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

NILIPOUR, A. La peletización mejora el desempeño? **Industria Avícola**. Illinois, p. 42-46, 1993.

NORRBY, S. R.; NORD, C. E.; FINCH, R.; EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES. Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 5, n. 2, p. 115–119, 2005.

O'DOHERTY, J.V.; MACGLYNN, S.G.; MURPHY, D. The effect of expander processing and pelleting on nutritive value of feed for growing and finishing pigs. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 81, p. 135-141, 2000.

O'DOHERTY, J. V.; KEADY, U. The effect of expander processing and extrusion on the nutritive value of peas for pigs. **Animal Science**, v. 72, n. 1, p. 43-53, 2001.

ODLE, J.; HARREL, R. J. Nutritional approaches for improving neonatal piglet performance: Is there a place for liquid diets in commercial production? Review. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 11, n. 6, p. 774-780, 1998.

OHH, S. H.; HAN, K. N.; CHAE, B. J.; HAN, IN K.; ACDA, S. P. Effects of feed processing methods on growth performance and ileal digestibility of amino acids in young pigs. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 15, n. 12, p. 1765-1772, 2002.

OMS - World Health Organization. **WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance**. Geneva: WHO, 2001. Disponível em: <http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf?ua=1> Acesso em: 25 outubro 2016.

OMS - World Health Organization. **Impacts of Antimicrobial Growth Promoter Termination in Denmark**: The WHO International Review Panel's Evaluation of the Termination of the Use of Antimicrobial Growth Promoters in Denmark, 2003. WHO/CDS/CPE/ZFK/2003.1. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68357/1/WHO_CDS_CPE_ZFK_2003.1.pdf> Acesso em: 29 setembro 2016.

OMS - World Health Organization. **The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action**. Geneva: WHO, 2011. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44812/1/9789241503181_eng.pdf> Acesso em: 25 setembro 2016.

OMS - World Health Organization. **Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance**, 2014a. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf> Acesso em: 24 setembro 2016.

OMS - World Health Organization. **Antimicrobial drug resistance**. Sixty-seventh world

health assembly, 2014b. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_39-en.pdf> Acesso em: 20 setembro 2016.

O'NEILL, J. Securing New Drugs For Future Generations: The Pipeline of Antibiotics. **AMR Review: The review on antimicrobial resistance**, 2015. Disponível em: <https://amr-review.org/sites/default/files/SECURING%20NEW%20DRUGS%20FOR%20FUTURE%20GENERATIONS%20FINAL%20WEB_0.pdf> Acesso em: 15 janeiro 2016.

OSBORN, A. M.; BÖLTNER, D. When phage, plasmids, and transposons collide: genomic islands, and conjugative- and mobilizable-transposons as a mosaic continuum. **Plasmid**, v. 48, n. 3, p. 202–212, 2002.

OWUSU-ASIEDU, A.; BAIDOO, S. K.; NYACHOTI, C. M. Effect of heat processing on nutrient digestibility in pea and supplementing amylase and xylanase to raw, extruded or micronized pea-based diets on performance of early-weaned pigs. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 82, n. 3, p. 367-374, 2002.

PAGE, S. W.; GAUTIER, P. Use of antimicrobial agents in livestock. **Revue scientifique et technique**, v. 31, n. 1, p. 145–88, 2012.

PATRIDGE, I. G. Alternative feeding strategies for weaner pigs. In: BARNETT, J. L.; HENNESSY N. D. D. P. (Eds) **Manipulation of Pig Production**. Australian Pig Science Association: Vitoria, 1989. p. 160-169.

PARTRIDGE, G. G.; FISHER, J.; GREGORY, H.; PRIOR, S. G. Automated wet feeding of weaner pigs versus conventional dry diet feeding: effects on growthrate and food consumption. **Animal Production**, v. 54, p. 484, 1992.

PETTIGREW, J. E. Reduced use of antibiotic growth promoters in diets fed to weanling pigs: dietary tools, part 1. **Animal Biotechnology**, v. 17, n. 2, p. 207–215, 2006.

PHILLIPS, I. Withdrawal of growth-promoting antibiotics in Europe and its effects in relation to human health. **International journal of antimicrobial agents**, v. 30, n. 2, p. 101-107, 2007.

PLUSKE, J. R.; HAMPSON, D. J.; WILLIAM, I. H. Factors influencing the structure and function of the small intestine in the weaned pig, a review. **Livestock Production Science**, v. 51, p. 215-236, 1997.

PLUSKE, J. R.; HANSEN, C. F.; PAYNE, H. G.; MULLAN, B. P.; KIM, J. C.; HAMPSON, D. J. Gut health in the pig. In: PATERSON, J. E.; BARKER, J. A. (Eds.) **Manipulating Pig Production XI**. Australia: Australasian Pig Science Association, 2007. p. 147–158.

PLUSKE, J. R. Feed- and feed additives-related aspects of gut health and development in weanling pigs. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 4, n. 1, p. 1-7,

2013.

PRESCOTT, J. F. History of antimicrobial usage in agriculture: an overview. In: AARESTRUP, F. M. (Ed.) **Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin**. Washington, DC: ASM Press, 2006. p. 19-27.

PRICE, L. B.; JOHNSON, E.; VAILES, R.; SILBERGELD, E. Fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* isolates from conventional and antibiotic-free chicken products. **Environmental health perspectives**, v. 113, n. 5, p. 557–560, 2005.

PRICE LB; STEGGER, M.; HASMAN, H.; AZIZ, M.; LARSEN, J.; ANDERSEN, P. S.; PEARSON, T.; WATERS, A. E.; FOSTER, J. T.; SCHUPP, J.; GILLECE, J.; DRIEBE, E.; LIU, C. M.; SPRINGER, B.; ZDOVC, I.; BATTISTI, A.; FRANCO, A.; ŽMUDZKI, J.; SCHWARZ, S.; BUTAYE, P.; JOUY, E.; POMBA, C.; PORRERO, M. C.; RUIMY, R.; SMITH, T. C.; ROBINSON, D. A.; WEESE, J. S.; ARRIOLA, C. S.; YU, F.; LAURENT, F.; KEIM, P.; SKOV, R.; AARESTRUP, F. M. *Staphylococcus aureus* CC398: host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. **MBio**, v. 4, n. 1, p. e00305–e00311, 2012.

REIMER, L. **Conditioning**. In: Proc. Northern Crops Institute Feed Mill Management and Feed Manufacturing Technology. Short Course. California Pellet Mill Co. Crawfordsville, IN, 1992. p. 7.

ROSEN, G. D. Optimizing the replacement of pronutrient antibiotics in poultry nutrition. In: Proceedings of Alltech's 20th Annual International Symposium, 2004, Lexington. **Anais...** Alltech, Lexington, KY, 2004. p. 93-101.

ROTH, F. X.; KIRCHGESSNER, M. Influence of Avilamycin and Tylosin on Retention and Excretion of Nitrogen in Finishing Pigs. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 69, n. 1-5, p. 245–250, 1993.

SAWYER, J. T.; WOODWORTH, J. C.; O'QUINN, P. R.; NELSEN, J. L.; TOKACH, M. D.; GOODBAND, R. D.; DRITZ, S. S. 1999. Effects of diet processing method on growth performance of segregated early-weaned pigs. Kansas State University Swine Day report. **Kansas State University**, Manhattan, KS, 1999. Disponível em: <<http://krex.k-state.edu/dspace/handle/2097/2712>> Acesso em: 13 novembro 2016.

SCHMIDT, A. Peletização na alimentação animal. **Engormix**, 2006. Disponível em: <<http://pt.engormix.com/MA-avicultura/nutricao/artigos/peletizacao-alimentacao-animal-t33/p0.htm>> Acesso em: 17 setembro 2016.

SCHOLTEN, R. H. J.; VAN DER PEET-SCHWERING, C. M. C.; VERSTEGEN, M. W. A.; DEN HARTOG, L. A.; SCHRAMA, J. W.; VESSEUR, P. C. Fermented co-products and fermented compound diets for pigs: a review. **Animal Feed Science and Technology**, v. 82, n. 1-2, p. 1-19, 1999.

SCHOLTEN, R. H. J.; VAN DER PEET-SCHWERING, C. M. C.; DEN HARTOG, L. A.;

BALK, M.; SCHRAMA, J. W.; VERSTEGEN M. W. A. Fermented wheat in liquid diets: effects on gastrointestinal characteristics in weanling piglets. **Journal of Animal Science**, v. 80, n. 5, p. 1179-1186, 2002.

SEAL, B. S.; LILLEHOJ, H. S.; DONOVAN, D. M.; GAY, C. G. Alternatives to antibiotics: a symposium on the challenges and solutions for animal production. **Animal health research reviews**, v. 14, n. 1, p. 78–87, 2013.

SILVA, E. N. Antibióticos intestinais naturais: bacteriocinas. In: Simpósio sobre aditivos alternativos na nutrição animal, Campinas, 2000. **Anais...** Campinas: Colégio Brasileiro de Nutrição Animal, 2000. p. 15-24.

SKØT-RASMUSSEN, L.; ETHELBERG, S.; EMBORG, H-D.; AGERSØ, Y.; LARSEN, L. S.; NORDENTOFT, S.; OLSEN, S. S.; EJLERTSEN, T.; HOLT, H.; NIELSEN, E. M.; HAMMERUM, A. M. Trends in occurrence of antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni* isolates from broiler chickens, broiler chicken meat, and human domestically acquired cases and travel associated cases in Denmark. **International journal of food microbiology**, v. 131, n. 2-3. P. 277-279, 2009.

SKOTCH, E. R.; BINDER, S. F.; DEYOE, C. W.; ALLEE, G. L.; BEHNKE, K. C. Effects of pelleting conditions on performance of pigs fed a corn-soybean meal diet. **Journal of Animal Science**, v. 57, n. 4, p. 922-928, 1983.

SMET, A.; RASSCHAERT, G.; MARTEL, A.; PERSOONS, D.; DEWULF, J.; BUTAYE, P.; CATRY, B.; HAESBROUCK, F.; HERMAN, L.; HEYNDRICKX, M. In situ ESBL conjugation from avian to human *Escherichia coli* during cefotaxime administration. **Journal of applied microbiology**, v. 110, n. 2, p. 541–9, 2011.

SMITH, M. G.; JORDAN, D.; CHAPMAN, T. A.; CHIN, J. J.; BARTON, M. D.; DO, T. N.; FAHY, V. A.; FAIRBROTHER, J. M.; TROTT, D. J. Antimicrobial resistance and virulence gene profiles in multi-drug resistant enterotoxigenic *Escherichia coli* isolated from pigs with post-weaning diarrhoea. **Veterinary microbiology**, v. 145, n. 3-4, p. 299–307, 2010.

SMITH TC, GEBREYES, W. A.; ABLEY, M. J.; HARPER, A. L.; FORSHEY, B. M.; MALE, M. J.; MARTIN, H. W.; MOLLA, B. Z.; SREEVATSAN, S.; THAKUR, S.; THIRUVENGADAM, M.; DAVIES, P. R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs and farm workers on conventional and antibiotic-free swine farms in the USA. **PLoS ONE**, v. 8, n. 5, p. e63704, 2013.

SOLÀ-ORIO, D.; ROURA, E.; TORRALLARDONA, D. Feed preference in pigs: Effect of cereal sources at different inclusion rate. **Journal of Animal Science**, v. 87, n. 2, p. 562-270, 2009a.

SOLÀ-ORIO, D.; ROURA, E.; TORRALLARDONA, D. Feed preference in pigs: Relationship with feed particle size and texture. **Journal of Animal Science**, v. 87, n. 2, p. 571-582, 2009b.

SORENSEN, M. T.; VESTERGAARD, E. M.; JENSEN, S. K.; LAURIDSEN, C.; HOJSGAARD, S. Performance and diarrhoea in piglets following weaning at seven weeks of age: Challenge with *E. coli* O 149 and effect of dietary factors. **Livestock Science**, v. 123, p. 314–321, 2009.

SPELLBERG, B. New antibiotic development: barriers and opportunities in 2012. **Alliance for the Prudent Use of Antibiotics**, v. 30, n. 1, p. 8–10, 2012.

STANTON, T. A call for antibiotic alternatives research. **Trends in Microbiology**, v. 21, n. 3, p. 111–113, 2013.

STARK, C. R.; BEHNKE, K. C.; HANCOCK, J. D.; HINES, R. H. Pellet quality affects growth performance of nursery and finishing pigs. **Swine Day Report-91**, Kansas St. University, Manhattan. p. 56-62, 1993.

STARK, C. R.; BEHNKE, K. C.; HANCOCK, J. D.; TRAYLOR, S. L.; HINES, R. H. Effect of diet form and fines in pelleted diets on growth performance of nursery pigs. **Journal of Animal Science**, v. 72, n. 1, p. 214, 1994.

STARR, M. P.; REYNOLDS, D. M. Streptomycin resistance of coliform bacteria from turkeys fed streptomycin. In: Proceedings of the 51st General Meeting, 1951, Chicago. **Anais...** Society of American Bacteriology, Chicago, IL, 1951. p. 15-34.

STEGE, H.; BAGER, F.; JACOBSEN, E.; THOUGAARD, A. VETSTAT — the Danish system for surveillance of the veterinary use of drugs for production animals. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 57, n. 3, p. 105-115, 2003.

STEIN, H. H.; KIL, D. Y. Reduced use of antibiotic growthpromoters in diets fed to weanling pigs: dietary tools, part 2. **Animal biotechnology**, v. 7, n. 2, p. 217-231, 2006.

STEIN, H. H.; ROTH, J. A.; SOTAK, K. M.; ROJAS, O. J. Strategies for managing weanling pigs fed no antibiotic growth promoters. University of Illinois, Urbana-Champaign, 2013. Disponível em: <<http://nutrition.ansci.illinois.edu/sites/default/files/SwineFocus003.pdf>> Acesso em: 27 julho 2016.

STEIDINGER, M. U.; GOODBAND, R. D.; TOKACH, M. D.; DRITZ S. S.; NELSSSEN, J. L.; MCKINNEY, L. J.; BORG, B. S.; CAMPBELL J. M. Effects of pelleting and pellet conditioning temperatures on weanling pig performance. **Journal of Animal Science**, v. 78, n. 12, p. 3014-3018, 2000.

SUREK, D. **Peletização de dietas pré-iniciais para leitões desmamados**. 49f. Dissertação. Mestrado em Ciências Veterinárias. Programa de Pós- Graduação em Ciências Veterinárias. Universidade Federal do Paraná – UFPR, 2012.

SWANN, M. M. Joint committee on the use of antibiotics in animal husbandry and

veterinary medicine. London, UK: HMSO, 1969.

THOMAS, M.; VAN ZUILICHEM, D. J.; VAN DER POEL, A. F. B. Physical quality of pelleted animal feed. Contribution of processes and its conditions. **Animal Feed Science and Technology**, v. 64, n. 2-4, p. 173–192, 1997.

THRELFALL, E. J. Epidemic *Salmonella typhimurium* DT 104: a truly international multiresistant clone. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 46, n. 1, p. 7–10, 2000.

TILMAN, D.; BALZER, C.; HILL, J.; BEFORT, B. L. Global food demand and the sustainable intensification of agriculture. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 50, p. 20260–20264, 2011.

TRAYLOR, S. L.; BEHNKE, K. C.; HANCOCK, J. D.; SORRELL, P.; HIPES, R. H. Effects of pellet size on growth performance in nursery and finishing pigs. **Journal of Animal Science**, v. 74, p. 67, 1996.

UTIYAMA, C. E.; OETTING, L. L.; GIANI, P. A.; RUIZ, U. S.; MIYADA, V. S. Efeitos de antimicrobianos, prebióticos, probióticos e extratos vegetais sobre a microbiota intestinal, a frequência de diarreia e o desempenho de leitões recém-desmamados. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 35, n. 6, p. 2359-2367, 2006.

VAARTEN, J. Clinical impact of antimicrobial resistance in animals. **Revue scientifique et technique**, v. 31, n. 1, p. 221–229, 2012.

VAN BOECKEL, T. P.; GANDRA, S.; ASHOK, A.; CAUDRON, Q.; GRENFELL, B. T.; LEVIN, S. A.; LAXMINARAYAN, R. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: An analysis of national pharmaceutical sales data. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 8, p. 742–750, 2014.

VAN BOECKEL, T. P.; BROWER, C.; GILBERT, M.; GRENFELL, B. T.; LEVIN, S. A.; ROBINSON, T. P.; TEILLANT, A.; LAXMINARAYAN, R. Global trends in antimicrobial use in food animals. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 18, p. 5649–5654, 2015.

VAN DEN BOGAARD, A. E.; STROBBERINGH, E. E. Antibiotic usage in animals. Impact on bacterial resistance and public health. **Drugs**, v. 58, n. 4, p. 590-603, 1999.

VAN DER FELS-KLERX, H. J.; PUISTER-JANSEN, L. F.; VAN ASSELT, E. D.; BURGERS, S. L. Farm factors associated with the use of antibiotics in pig production. **Journal of Animal Science**, v. 89, n. 6, p. 1922–1929, 2011.

VAN WINSEN, R. L.; URLINGS, B. A. P.; LIPMAN, L. J. A.; SNIJDERS, J. M. A.; KEUZENKAMP, D.; VERHEIJDEN, J. H. M.; VAN KNAPEN, F. Effect of fermented feed on microbial population of the gastrointestinal tract of pigs. **Applied and environmental microbiology**, v. 67, n. 7, p. 3071-3076, 2001.

VELDMAN, A.; VAHL, H. A.; BORGGREVE, G. J.; FULLER, D. C. A survey of the incidence of *Salmonella* species and Enterobacteriaceae in poultry feeds and feed components. **Veterinary Record**, v. 136, p. 169–172, 1995.

VENTE SPREEUWENBERG, M. A. M.; VERDNOK, J. M. A.; BEYNEN, A. C.; VERSTEGEN, M. W. A. Interrelationships between gut morphology and feces consistency in newly-weaned piglets. **Animal Production**, v. 77, p. 85-94, 2003.

VERSTEGEN, M. W. A.; WILLIAMS, B. A. Alternatives to the use of antibiotics as growth promoters for monogastric animals. **Animal Biotechnology**, v. 13, p. 113–127, 2002.

VIGNAROLI, C.; ZANDRI, G.; AQUILANTI, L.; PASQUAROLI, S.; BIAVASCO, F. Multidrug-resistant enterococci in animal meat and faeces and co-transfer of resistance from an *Enterococcus durans* to a human *Enterococcus faecium*. **Current microbiology**, v. 62, n. 5, p. 1438–47, 2011.

VIGRE, H.; DOHOO, I. R.; STRYHN, H.; JENSEN, V. F. Use of register data to assess the association between use of antimicrobials and outbreak of Postweaning Multisystemic Wasting Syndrome (PMWS) in Danish pig herds. **Preventive veterinary medicine**, v. 93, n. 1-3, p. 98-109, 2010.

VIOLA, E. S.; VIEIRA, S. L. Ácidos orgânicos e suas misturas nas dietas de suínos. In: SIMPÓSIO SOBRE MANEJO E NUTRIÇÃO DE AVES E SUÍNOS, Campinas, 2003. **Anais...** Campinas: CBNA, p. 255-284, 2003.

WISEK, W. J. The Mode of Growth Promotion by Antibiotics. **Journal of Animal Science**, v. 46, p. 1447–1469, 1978.

WALKER, W. R.; MYER, R. O.; BRENDemuHL, J. H.; DEGREGORIO, R. M. The use of pelleted or meal type prestarter diets for sow or milk replacer rearer pigs. University of Florida Swine Field Day. Dept. Anim. Sci. Res. Rep. MA-1989-5, 1989.

WATKINS, K. L.; SHRYOCK, T.; DEARTH, R. N.; SAIF, Y. M. The in vitro antibiotic susceptibility of *Clostridium perfringens* from commercial turkey and broiler chicken origin. **Veterinary microbiology**, v. 54, n. 2, p. 195–200, 1997.

WB - World Bank. Disponível em: <data.worldbank.org> Acesso em: 30 outubro 2016.

WEBER, T. E.; SCHINCKEL, A. P.; HOUSEKNECHT, K. L.; RICHART, B. T. Evaluation of conjugated linoleic acid and dietary antibiotics as growthpromotants in weanling pigs. **Journal of Animal Science**, v. 79, p. 2542-2549, 2001.

WEGENER, H. C. Antibiotics in animal feed and their role in resistance development. **Current opinion in microbiology**, v. 6, n. 5, p. 439-445, 2003.

WEGENER, H. C. Use of antimicrobial growth promoters in food animals: the risks outweigh the benefits. In: BARUG, D.; DE JONG, J.; KRIES, A. K.; VERSTEGEN, M. W. A. (Eds.) **Antimicrobial growth promoters: Where do we go to from here?** The Netherlands: Wageningen Academic Publishers, 2006. p. 53–58.

WELDON, W.C. Tylosin: Effects on Nutrient Metabolism. In: Proceedings of World Pork Exposition Swine Research Review Elanco Animal Health, 1997, Greenfield. **Anais...** Proceedings of World Pork Exposition Swine Research Review Elanco Animal Health, Greenfield, IN, 1997.

WIERUP, M. The Swedish experience of the 1986 year ban of antimicrobial growth promoters, with special reference to animal health, disease prevention, productivity, and usage of antimicrobials. **Microbial drug resistance**, v. 7, n. 2, p. 183–190, 2001.

WONDRA, K. J.; HANCOCK, J. D.; BEHNKE, K. C.; HINES, R. H.; STARK, C. R. Effects of particle size and pelleting on growth performance, nutrient digestibility, and stomach morphology in finishing pigs. **Journal of Animal Science**, v. 73, p. 757-763, 1995.

XING, J. J.; VAN HEUGTEN, E.; LI, D. F.; TOUCHETTE, K. J.; COALSON, J. A.; ODGAARD, R. L.; ODLE, J. Effects of emulsification, fat encapsulation, and pelleting on weanling pig performance and nutrient digestibility. **Journal of Animal Science**, v. 82, n. 9, p. 2601-2609, 2004.

YANG, J. S.; LEE, J. H.; KO, T. G.; KIM, T. B.; CHAE, B. J.; KIM, Y. Y.; HAN, IN K. Effects of wet feeding of process diets on performance, morphological changes in the small intestine and nutrient digestibility in weaned pigs. **Asian-Australian Journal of Animal Science**, v. 14, n. 9, p. 1308-1315, 2001.

YOU, Y.; SILBERGELD, E. K. Learning from agriculture: Understanding low-dose antimicrobials as drivers of resistome expansion. **Frontiers in microbiology**, v. 5, p. 284, 2014.

ZANOTTO, D. L. **Granulometria do milho em rações para suínos em crescimento e terminação: digestibilidade, desempenho e alterações gástricas**. 106f. Dissertação. Mestrado em Zootecnia. Faculdade de Agronomia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 1992.

ZHU, Z.; HINSON, R. B.; MA, L.; LI, D.; ALLEE, G. L. Growth performance of nursery pigs fed 30% distillers dried grain with solubles (DDGS) and the effects of pelleting on performance and nutrient digestibility. **Asian-Australian Journal of Animal Science**, v. 23, p. 792-798, 2010.

ZIJLSTRA, R. T.; WANG, K. Y.; EASTER, R. A.; ODLE, J. Effect of feeding a milk replacer to early weaned pigs on growth, body composition, and small intestinal morphology compared with suckled littermates. **Journal of animal science**, v. 74, n. 12, p. 2948–2959, 1996.

CAPÍTULO 2

**EFEITO DA COLISTINA E DA TILOSINA COMO ADITIVOS PROMOTORES DE
CRESCIMENTO SOBRE O DESEMPENHO, INCIDÊNCIA DE DIARREIA E
RESPOSTA IMUNE DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE**

2 EFEITO DA COLISTINA E DA TILOSINA COMO ADITIVOS PROMOTORES DE CRESCIMENTO SOBRE O DESEMPENHO, INCIDÊNCIA DE DIARREIA E RESPOSTA IMUNE DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE

Effect of colistin and tylosin used as feed additive on the performance, incidence of diarrhea and immune response of nursery pigs

RESUMO

Nas últimas décadas, os compostos antimicrobianos têm sido utilizados como aditivos alimentares para promover o crescimento dos leitões ao desmame por meio da prevenção de doenças clínicas e subclínicas. No entanto, poucos estudos têm avaliado a influência destes antibióticos sobre a resposta imune de leitões na fase de creche, bem como a relação entre desempenho, saúde e imunidade dos animais com o uso destes aditivos na alimentação animal. Portanto, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da utilização dos antimicrobianos colistina e tilosina como aditivos alimentares sobre o desempenho, incidência de diarreia e resposta imune de leitões na fase de creche. Para isso, 72 leitões desmamados, com idade média de 28 dias, foram distribuídos em três tratamentos: grupo controle (alimentação sem antibióticos), grupo tilosina (ração contendo 22 ppm de tilosina) e grupo colistina (ração contendo 20 ppm de colistina). Semanalmente, durante cinco semanas, o consumo diário de ração, o ganho de peso diário e a conversão alimentar dos suínos foram avaliados. As fezes foram avaliadas diariamente, com a atribuição de escores relacionados à consistência das mesmas. Amostras de sangue foram coletadas no dia do alojamento (d0) e no d7, d21, d28 e d35, para fenotipagem das células imunes. Os resultados demonstraram que ambos os grupos colistina e tilosina promoveram aumento significativo no consumo diário de ração de leitões na fase de creche, o que se refletiu em maior peso ao final do estudo (d35), quando comparados ao grupo controle. Colistina e tilosina reduziram significativamente a incidência de diarreia. Colistina e tilosina também modularam a resposta imune dos leitões, particularmente no d28, alterando a porcentagem circulante de linfócitos B, células CD4+CD8+ e a razão entre linfócitos CD4 e CD8.

Palavras-chave: Antibióticos. Desmame. Imunidade celular. Promotores de crescimento. Suínos.

ABSTRACT

For the last several decades, antimicrobial compounds have been used as feed additives to promote piglet growth at weaning through the prevention of subclinical and clinical disease. However, few studies have assessed the influence of these antibiotics

on the immune response of nursery pigs, as well as the relation between performance, health and immunity of animals with the use of feed additives. Therefore, the present study aimed to evaluate the effects of colistin and tylosin used as feed additives on the performance, incidence of diarrhea and immune response of nursery pigs. For this, 72 weaned pigs, with an average age of 28 days, were allotted to three treatments: control group (feed with no antibiotics), tylosin group (feed containing 22 ppm tylosin) and colistin group (feed containing 20 ppm colistin). Weekly, during five weeks, average daily feed intake, average daily gain and feed conversion ratio of pigs were evaluated. Stools were scored daily according to a fecal texture scale. Blood samples were collected on the day of housing (d0) and on d7, d21, d28 and d35, for immune cell phenotyping. The results showed that piglets in both the colistin and tylosin groups presented significantly higher average daily feed intake, resulting in higher body weight at the end of the experimental period (d35) when compared with those in the control group. Colistin and tylosin significantly reduced the incidence of diarrhea. Colistin and tylosin also modulated the piglet's immune response, particularly on d28, changing the percentage of circulating B lymphocytes, CD4+CD8+ T cells, and CD4:CD8 ratio.

Key words: Antibiotics. Cell-mediated immunity. Growth promoters. Pigs. Weaning.

2.1 INTRODUÇÃO

Na suinocultura atual, os animais muitas vezes são submetidos a fatores estressantes que podem proporcionar desequilíbrio no ecossistema intestinal, favorecendo a ocorrência de infecções patogênicas. Na produção de suínos, a maioria dos esforços está relacionada com os períodos de desmame e pós-desmame (GAGGÌA et al., 2010). Estes períodos são caracterizados por queda imediata, mas transitória, na alimentação, prejudicando o potencial de crescimento destes animais, e levando ao aumento da susceptibilidade a desordens intestinais, infecções e diarreias (MODESTO et al., 2009; HEO et al., 2013).

A maioria das granjas desmamam os leitões entre 21 a 28 dias de idade (LALLÈS et al., 2007; MARCOLLA; RIBEIRO, 2015). Esse período corresponde à fase de transição entre a imunidade passiva e a imunidade ativa, quando os leitões apresentam a menor concentração de IgG no soro (BAUER et al., 2006), sendo, portanto, um momento crítico para o estabelecimento de infecções. Somando-se a isso, por ocasião do desmame, os leitões são submetidos a vários fatores estressantes nutricionais (mudança brusca tanto na composição como na estrutura física das dietas), sociais (separação das suas mães, formação de nova hierarquia social pela mistura de

leitões de várias leitegadas), ambientais e de manejo (transferência dos leitões a um novo ambiente) (MODESTO et al., 2009; PLUSKE, 2013; MARTINEZ et al., 2014). Tais situações favorecem a multiplicação dos agentes infecciosos no intestino, os quais podem determinar a ocorrência de diarreia (YUAN et al., 2006; HEO et al., 2013; PLUSKE, 2013). Assim, é comum incluir antibióticos na ração, usados como aditivos melhoradores de desempenho, para leitões na fase pós-desmame (CROMWELL, 2002; HEO et al., 2013; PLUSKE, 2013).

Entende-se como aditivo toda substância que não é nutriente e pode ser incorporada à ração animal (PALERMO NETO, 2001). Como aditivos, os antibióticos têm como principais funções: aumentar a produtividade, diminuir a mortalidade e prevenir infecções (UTIYAMA et al., 2006). Desde 1949, utilizam-se antibióticos como aditivos promotores de crescimento na produção animal (JUKES, 1972), principalmente em momentos críticos para o crescimento e desempenho do animal, como na fase de desmame em suínos. A eficiência dos antibióticos em aumentar a taxa de crescimento, melhorar a utilização do alimento e reduzir a mortalidade em doenças clínicas já está bem documentada (CROMWELL, 2002).

Colistina e tilosina são comumente usadas como aditivos alimentares na produção de suínos. A colistina pertence ao grupo polimixina de antibióticos bactericidas (SPINOSA, 2006a; MENDES; BURDMANN, 2009). É produzida pelo *Bacillus colistinus* (MENDES; BURDMANN, 2009) e atua contra vários microrganismos Gram-negativos, incluindo *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., e *Pseudomonas* spp. (ZUANON et al., 1998). As polimixinas se ligam aos radicais fosfato da membrana celular das bactérias, rompendo a membrana celular, que perde a sua seletividade e permite a saída de pequenas partículas a partir do citoplasma da bactéria, causando a morte celular (SPINOSA, 2006a; MENDES; BURDMANN, 2009). Já a tilosina é um antibiótico macrolídeo, bacteriostático, isolada da *Streptomyces fradiae*. Seu mecanismo de ação é definido pela inibição da síntese proteica, por interferência na base de translocação entre os sítios A e P da unidade 50S do ribossoma bacteriano, impedindo a translocação do RNAt e inibindo a enzima peptidiltransferase, impedindo desse modo o alongamento da cadeia peptídica (SPINOSA, 2006b).

Tanto a colistina como a tilosina são aditivos antimicrobianos de uso autorizado na alimentação animal no Brasil (MAPA, 2015). Alguns autores observaram melhora de desempenho em suínos com a utilização da colistina (LOVATTO et al., 2005, COSTA et al., 2007) e da tilosina (YAN et al., 2011; GAVIOLI, 2013) como aditivos, enquanto outros autores não observaram diferenças significativas de desempenho com a utilização de colistina (GOMES et al., 1981) e tilosina (VAN LUNEN, 2003), o que demonstra a necessidade de novos estudos que comprovem sua eficácia. Além disso, dentro do conhecimento dos autores, não há estudos na literatura que tenham avaliado o efeito da colistina e da tilosina sobre a imunidade celular de leitões na fase de creche, bem como a relação entre desempenho, saúde e imunidade dos animais com o uso destes aditivos na alimentação animal. Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar o efeito da colistina e da tilosina como aditivos alimentares sobre o desempenho, incidência de diarreia e resposta imune de leitões na fase de creche.

2.2 MATERIAL E MÉTODOS

Animais e instalações:

Foram utilizados 72 suínos recém-desmamados, aos 28 dias de idade em média, os quais foram divididos em três tratamentos, cada qual composto por oito repetições de três animais, no modelo de delineamento experimental em blocos casualizados. O período experimental foi composto por cinco semanas, a iniciar no momento do alojamento.

Os animais foram alojados em baias de creche suspensas (1,2m x 1,6m), com piso plástico vazado, e receberam alimento e água *ad libitum* durante todo período experimental. Todas as práticas de manejo foram realizadas de acordo com o preconizado no *Canadian Council on Animal Care* (CCAC, 1993). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, sob o parecer número 792.

Alimentação:

Foram utilizadas duas rações experimentais (ração pré-inicial nas duas primeiras semanas e ração inicial nas três semanas finais). A dieta basal foi formulada para cada fase de alimentação (tabela 1) para atender ou exceder as necessidades nutricionais de suínos na fase de creche, conforme determinado pelo *National Research Council* (NRC, 2012).

TABELA 1 - COMPOSIÇÃO DAS DIETAS PRÉ-INICIAL E INICIAL UTILIZADAS NA FASE PÓS-DESMAME

Ingrediente	Pré-inicial (g/kg)	Inicial (g/kg)
Milho	435,9	513,0
Farelo de soja	260,0	250,0
Núcleo ¹	276,8	202,7
Óleo de soja	15,0	17,0
Calcário	9,0	9,0
Fosfato dicálcico	-	3,0
L-Lysina	2,0	3,8
DL-Metionina	0,4	0,5
Treonina	0,9	1,0
TOTAL	1000	1000

¹Níveis de garantia por kg de produto: ácido fólico (min) 2,40 mg; ácido pantotênico (min) 88,00 mg; biotina (min) 0,40 mg; cálcio 16,44 g; cobre (min) 800 mg; extrato etéreo (min) 75,60 g; ferro (min) 800 mg; fibra bruta 5,70 g; fósforo (min) 14,93 g; iodo (min) 7,2 mg; lisina (min) 16,95 g; manganês (min) 220 mg; matéria mineral (max) 119,35 g; metionina (min) 700 mg; niacina (min) 140,00 mg; proteína bruta (min) 155,72 g; selênio (min) 1,20 mg; sódio (min) 12,22 g; treonina (min) 10,36 g; triptofano (min) 2,930 mg; umidade (max) 62,30 g; vitamina A (min) 50.000,00 IU; vitamina B1 (min) 12 mg; vitamina B12 (min) 100 µg; vitamina B2 (min) 20 mg; vitamina B6 (min) 12 mg; vitamina D3 (min) 10.000,00 IU; vitamina E (min) 160,00 IU; vitamina K3 (min) 12,00 mg; e zinco (min) 500,00 mg.

Os valores nutricionais calculados das dietas pré-inicial e inicial podem ser observados na tabela 2. As três dietas experimentais foram: dieta basal sem antibióticos (grupo controle), dieta basal com a adição de 20 ppm de colistina (grupo colistina) e dieta basal com a adição de 22 ppm de tilosina (grupo tilosina).

TABELA 2 - VALORES NUTRICIONAIS CALCULADOS DAS DIETAS PRÉ-INICIAL E INICIAL UTILIZADAS NA FASE PÓS-DESMAME

Ingrediente	Pré-inicial	Inicial
Proteína Bruta (%)	19,54	18,53
Extrato etéreo (%)	2,29	2,33
Lactose (%)	6,03	4,42
Fibra bruta (%)	0,87	0,82
Cálcio (%)	0,68	0,63
Fósforo (%)	0,46	0,41
Sódio (%)	0,34	0,25
Cloro (%)	1,49	1,54
Lisina (%)	0,44	0,4
Methionina+Cisteína (%)	0,74	0,69
Treonina (%)	0,25	0,23
Colina (%)	0,89	0,83
Energia metabolizável (kcal/Kg)	3341,5	3335,06

Parâmetros Zootécnicos:

O peso dos animais foi verificado ao início do experimento e utilizado para distribuí-los igualmente nas diferentes repetições de todos os tratamentos. Toda ração fornecida aos animais foi pesada, bem como a ração remanescente ao final de cada semana, de maneira a proporcionar o cálculo de consumo semanal de ração. Da mesma forma, ao final de cada semana todos os animais foram pesados a fim de proporcionar o cálculo do ganho de peso e da conversão alimentar semanal e acumulada durante o período experimental.

Incidência de diarreia:

Diariamente, no período da manhã, foi realizado o monitoramento da incidência de diarreia em todas as baias. Para isso, foram atribuídos escores relacionados à consistência das fezes, que podiam variar de 0 a 3, sendo: 0 – fezes normais, 1 – fezes pastosas, 2 - fezes cremosas e 3 - fezes líquidas. Escores 0 e 1 foram considerados fezes normais, e escores 2 e 3 foram considerados diarreia. A avaliação da incidência de diarreia foi efetuada por comparação do número de fezes com escores 2 e 3 entre os diferentes grupos de tratamento.

Perfil imunológico celular:

Como forma de verificação do efeito do uso da colistina e tilosina sobre a resposta imune dos animais, amostras de sangue foram coletadas de todas as repetições de cada tratamento no momento do alojamento (d0) e aos d7, d21, d28 e

d35 desde o início do experimento. Foi utilizado o mesmo indivíduo em todas as cinco coletas, de modo a permitir análises ao longo do tempo.

Foram utilizados os anticorpos monoclonais específicos anti-CD4 (conjugado a fluorescetina isothiocianato, FITC), anti-CD8 (conjugado a ficoeritrina, PE), anti-Monócitos/macrófagos Kul-1 (conjugado a fluorescetina isothiocianato, FITC) e anti-linfócitos B (conjugado a ficoeritrina, PE). Todos os anticorpos utilizados foram adquiridos de Southern Biotech (BIRMINGHAM, AL, USA) e produzidos em camundongos.

As amostras foram processadas de acordo com Filho et al. (2013) e analisadas em citômetro de fluxo FACSCalibur (BECTON DICKSON, FRANKLIN LAKES, NJ, USA). A detecção de fluorescência FITC foi feita no canal FL1 (nm 530/ 30) e a da fluorescência PE no canal FL2 (nm 585/42). Foram adquiridos pelo menos 10.000 eventos baseado na seleção da região de linfócitos no gráfico de tamanho e complexidade celular (FSC x SSC). Os dados de citometria de fluxo foram analisados com o software CellQuest Pro (BECTON DICKSON, FRANKLIN LAKES, NJ, USA).

Análise Estatística:

Os dados de desempenho foram submetidos à Análise de Variância (ANOVA) e comparação de médias pelo teste LSD, com a utilização do pacote estatístico Statistix 8.

Diferenças nos escores fecais foram avaliadas por meio do teste de Kruskal-Wallis, seguidas do teste de Dunn para comparações múltiplas.

Os dados referentes à imunidade celular foram analisados pela ANOVA com pós-teste de Bonferroni. Os gráficos e as análises estatísticas foram gerados pelo software GraphPad Prism (GRAPHPAD SOFTWARE, LA JOLLA, EUA).

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando $P \leq 0,05$.

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados de desempenho dos grupos controle, tilosina e colistina obtidos para as duas primeiras semanas experimentais (d14) e para o período total experimental (d35) estão dispostos nas tabelas 3 e 4, respectivamente.

TABELA 3 - PESO MÉDIO INICIAL (P1), CONSUMO MÉDIO DE RAÇÃO DIÁRIO (CRD), GANHO MÉDIO DE PESO DIÁRIO (GPD), TAXA DE CONVERSÃO ALIMENTAR (CA), E PESO MÉDIO AOS 14 DIAS PÓS-DESMAME (P14) DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 20 PPM DE COLISTINA (GRUPO COLISTINA) OU 22 PPM DE TILOSINA (GRUPO TILOSINA)

Tratamentos	P1 (kg)	CRD (kg)	GPD (kg)	CA	P14 (kg)
Grupo controle	5,92	0,447	0,302	1,50	10,19 ^b
Grupo tilosina	5,92	0,507	0,361	1,40	10,98 ^a
Grupo colistina	5,95	0,504	0,362	1,41	11,02 ^a
Valor de <i>P</i>	0,344	0,115	0,053	0,114	0,041
Coefficiente de variação	0,86	12,39	14,96	7,07	6,10

Letras sobrescritas diferentes na mesma coluna indicam diferença significativa pelo teste LSD ($p \leq 0.05$).

O consumo médio de ração diário (CRD), ganho médio de peso diário (GPD) e a taxa de conversão alimentar (CA) não foram influenciados pelos tratamentos durante as duas primeiras semanas experimentais. No d14, os leitões dos grupos de tilosina e colistina foram significativamente mais pesados do que os do grupo controle.

TABELA 4 - CONSUMO MÉDIO DE RAÇÃO DIÁRIO (CRD), GANHO MÉDIO DE PESO DIÁRIO (GPD), TAXA DE CONVERSÃO ALIMENTAR (CA), E PESO MÉDIO AOS 35 DIAS PÓS-DESMAME (P35) DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 20 PPM DE COLISTINA (GRUPO COLISTINA) OU 22 PPM DE TILOSINA (GRUPO TILOSINA)

Tratamentos	CRD (kg)	GPD (kg)	CA	P35 (kg)
Grupo controle	0,794 ^b	0,474	1,67	22,56 ^b
Grupo tilosina	0,880 ^a	0,525	1,67	24,30 ^a
Grupo colistina	0,885 ^a	0,520	1,70	24,24 ^a
Valor de <i>P</i>	0,035	0,069	0,635	0,050
Coefficiente de variação	8,25	8,72	4,09	6,11

Letras sobrescritas diferentes na mesma coluna indicam diferença significativa pelo teste LSD ($p \leq 0.05$).

Os resultados apresentados na tabela 4 mostram que os leitões dos grupos tilosina e colistina tiveram CRD significativamente mais elevado durante todo o período

experimental quando comparados com os do grupo de controle. Esta diferença no consumo de ração resultou em peso corporal diferente ao final do experimento (d35), visto que os leitões dos grupos tilosina e colistina foram significativamente mais pesados do que os animais do grupo controle. Além disso, os animais dos grupos tilosina e colistina também exibiram maior, embora não estatisticamente significativo ($P = 0,069$), ganho de peso médio diário (GPD) durante o período experimental total (d35), em comparação com os do grupo controle. A taxa de conversão alimentar (CA) não teve diferença entre os tratamentos.

A tilosina é capaz de alterar a microbiota intestinal, e sua utilização em leitões está relacionada com melhoria no desempenho animal, especialmente relacionada ao consumo de ração, como observado no presente estudo, e à conversão alimentar (BOSI et al., 2011; YAN et al., 2011; KIM et al., 2012; GAVIOLI et al., 2013). Um mecanismo que pode explicar esta melhora no desempenho é o aumento na massa relativa de lactobacilos no trato intestinal quando comparado com bactérias enterogênicas, devido à diminuição significativa das últimas com o uso da tilosina (COLLIER et al., 2003; BOSI et al., 2011). Portanto, devido à prevalência de lactobacilos no intestino delgado, onde a maior parte da absorção de nutrientes ocorre, a alteração na população destas bactérias pode ser um mecanismo potencialmente importante envolvido no crescimento dos animais influenciado pelo antibiótico (COLLIER et al., 2003).

Os macrolídeos são conhecidos por serem minimamente eficazes contra bactérias Gram-negativas no intestino por causa da barreira de permeabilidade da membrana externa destas bactérias. A membrana externa não pode ser facilmente penetrada por macrolídeos devido ao tamanho molecular aumentado destes antibióticos em relação ao tamanho do canal porina bacteriano (NORCIA et al., 1999). No entanto, algumas estirpes de enterobactérias têm estrutura lipopolissacarídica incompleta, permitindo a penetração aumentada por macrolídeos (NORCIA et al., 1999). Existe também evidência de que esta classe de antibióticos pode interagir diretamente com a resposta imune após a indução por lipopolissacáridos; no entanto, nesse caso, os macrófagos e monócitos respondem diminuindo a expressão genética de várias citocinas inflamatórias (CAO et al., 2006). Dessa forma, a ação positiva da tilosina no

crescimento dos leitões e no consumo de ração observada no presente estudo pode resultar de custos reduzidos da ativação imune determinados pela ação sobre a microbiota ou pela absorção e uso de nutrientes aumentada.

Gavioli et al. (2013) realizaram estudo comparando o desempenho de suínos em crescimento que foram alimentados com dietas contendo colistina (10 ppm), tilosina (40 ppm), ou um produto simbiótico, e encontraram maior consumo de ração médio diário em suínos alimentados com tilosina quando comparado aos outros tratamentos, mas não houve diferenças em outros parâmetros de desempenho avaliados. Os autores relatam que o maior consumo de ração em suínos alimentados com tilosina em comparação aos animais alimentados com colistina pode ser devido a características sensoriais destes antibióticos, visto que a colistina incorpora gosto amargo no alimento, levando a uma redução na ingestão da dieta. No entanto, esta redução não foi observada no presente estudo. Por outro lado, outros autores não observaram quaisquer melhorias no desempenho de suínos na fase de creche com a inclusão de tilosina na ração (SILVA et al., 2007; HOLMAN; CHÉNIER, 2013).

Os resultados obtidos com colistina no presente estudo são consistentes com os achados de Lovatto et al. (2005), que obtiveram maior consumo de ração médio diário e ganho de peso médio diário quando este antimicrobiano foi adicionado à dieta de suínos na fase de creche. Sbardella (2014) observou que o uso de colistina como aditivo (40 ppm) na alimentação de suínos na fase de creche melhorou o peso corporal final, o ganho de peso e a conversão alimentar. No entanto, esses autores não encontraram qualquer efeito da colistina sobre o consumo, em contraste com os achados do presente estudo.

O mecanismo de ação pelo qual os antibióticos, utilizados como aditivos alimentares, melhoram o desempenho dos animais não é claro, mas possíveis mecanismos podem incluir: a redução da carga bacteriana total; supressão de organismos patogênicos; inibição da infecção subclínica endêmica, reduzindo assim os custos metabólicos do sistema imune (inata); redução dos metabólitos depressores do crescimento (tais como os produtos de degradação biliar e amônia); redução do uso microbiano de nutrientes; melhora na absorção e utilização de nutrientes, pois a parede intestinal em animais alimentados com aditivos alimentares é mais fina; e modulação

direta do sistema imune (DIBNER; BUTTIN, 2002; HARDY, 2002; BUTAYE et al., 2003; DIBNER; RICHARDS, 2005; NIEWOLD, 2007). De acordo com Niewold (2007), os antibióticos mais provavelmente trabalham como promotores de crescimento inibindo a produção e a excreção de mediadores catabólicos pelas células inflamatórias intestinais. Mudanças concomitantes ou subsequentes na microbiota são provavelmente a consequência de uma condição alterada da parede intestinal. Sugere-se que a utilização de antibióticos diminui o nível de inflamação. A inflamação intestinal geralmente leva a acúmulo de células inflamatórias na mucosa intestinal, promovendo espessamento da parede intestinal. A parede intestinal mais fina observada quando do uso de antibióticos como aditivos na alimentação animal é consistente com redução da inflamação devido ao influxo reduzido e ao menor acúmulo de células inflamatórias (LARSSON et al., 2006). Além disso, a inflamação e liberação de citocinas promove o catabolismo do tecido muscular e perda de apetite (GRUYS et al., 2006), que adicionalmente afeta o desempenho animal.

Torrallardona et al. (2003) conduziram estudo com o objetivo de comparar a utilização de plasma spray-dried e de colistina (300ppm) como promotores de crescimento para leitões desmamados. Em particular, a colistina melhorou o CRD, o GPD e a CA, o que está de acordo com os resultados do presente estudo. Os autores também concluíram que a utilização de colistina foi vantajosa na manutenção da integridade da mucosa intestinal dos suínos, como sugerido pelo peso do intestino delgado, que foi mais leve, e pelo comprimento dos vilos, que foram mais longos nos animais que receberam colistina. Além disso, a utilização de colistina também reduziu o número de enterococos no ceco e de *Escherichia coli* tanto no íleo como no ceco.

A incidência de diarreia foi inferior nos grupos tilosina e colistina quando comparados ao grupo controle (tabela 5), o que pode ser observado pela média dos escores fecais 2 e 3, os quais foram considerados diarreia. A síndrome da diarreia pós-desmame é multifatorial e afeta leitões após o desmame, podendo causar perdas econômicas consideráveis, visto que a mortalidade pode atingir até 10% dos suínos, além de aumentar o número de refugos, retardar o crescimento, e aumentar os custos com medicação (LIMA et al., 2009). A doença é também conhecida como colibacilose pós-desmame, pois os principais agentes causadores são estirpes enterotoxigênicas de

E. coli (THOMSSON et al., 2008; LIMA et al., 2009). Outros agentes patogênicos, tais como a *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella typhimurium* e *S. choleraesuis* também podem estar presentes e causar enterite, tornando assim difícil o diagnóstico e tratamento desta condição (MORES; MORENO, 2007). Sugere-se que a elevada susceptibilidade de leitões recém-desmamados aos distúrbios entéricos seja devida à interrupção no estabelecimento de uma microbiota intestinal estável, permitindo assim que bactérias patogênicas floresçam e causem a doença (KONSTANTINOV et al., 2004; KONSTANTINOV et al., 2006).

TABELA 5 - ESCORE FECAL DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 20 PPM DE COLISTINA (GRUPO COLISTINA) OU 22 PPM DE TILOSINA (GRUPO TILOSINA) OBTIDOS POR INSPEÇÃO VISUAL DIÁRIA DAS BAIAS NOS 35 DIAS DE EXPERIMENTO. ESCORES FORAM ATRIBUÍDOS DE ACORDO COM A CONSISTÊNCIA FECAL, ONDE 0 = FEZES NORMAIS, 1 = FEZES PASTOSAS, 2 = FEZES CREMOSAS OU 3 = FEZES LÍQUIDAS

Escore fecal	Tratamentos		
	Grupo controle	Grupo tilosina	Grupo colistina
0	978	937	1090
1	1081	1086	1088
(0+1) ^a	(2059)	(2023)	(2178)
2	373	197	290
3	182	48	102
(2+3) ^b	(555)	(245)	(392)
Média ponderada	0,9078	0,7160*	0,7680*
Média dos ranks ^c (todos os escores)	3940,29	3574,75*	3642,97*
Rank Mean ^c (escores 2+3)	625,95	547,27*	585,58*

^aEscore 0 e 1 são considerados normais; ^bEscore 2 e 3 são considerados diarreia; ^cMédias obtidas pelo teste de Kruskal-Wallis. *Indica diferença significativa quando comparado ao grupo controle (teste de Dunn para comparações múltiplas).

A manutenção da integridade da mucosa intestinal e as contagens reduzidas de *Escherichia coli* no íleo e no ceco de leitões desmamados com o uso de colistina, proposto por Torrallardona et al. (2003), pode ser uma explicação para os resultados relativos à incidência de diarreia observados neste estudo, no qual a incidência de diarreia foi significativamente menor no grupo colistina, em comparação ao grupo controle (tabela 5). Sbardella (2014) também encontrou menor incidência de diarreia em suínos na fase de creche alimentados com colistina em comparação com os animais do grupo controle. Por outro lado, Luna et al. (2015) não observaram qualquer influência

da suplementação de colistina na dieta sobre a incidência de diarreia em leitões desmamados.

A redução da incidência de diarreia observada no grupo tilosina (tabela 5) pode ser devido à capacidade deste antimicrobiano de alterar a microbiota intestinal, aumentando o número de bactérias tais como os lactobacilos, como já mencionado (COLLIER et al., 2003; BOSI et al., 2011). Os lactobacilos são bactérias ácido-lácticas predominantes encontradas no intestino de suínos e constituem proporção importante da microbiota intestinal. Como tal, eles são de particular importância para a manutenção da saúde intestinal.

A presença e a atividade dos lactobacilos têm efeito estimulador tanto sobre a imunidade e a maturação do intestino, melhorando a proteção imunitária, e reduzindo as respostas inflamatórias gastrointestinais (KIMURA et al., 1997; BLUM; SCHIFFRIN, 2003). Eles também exibem atividades antimicrobianas que estão envolvidas na imunidade epitelial do hospedeiro, tais como a diminuição do pH do cólon (pela produção de ácido láctico), a proteção da mucosa contra a invasão de agentes patogênicos, e a produção de bacteriocinas (VARCOE et al., 2003; PUTAALA et al., 2010). Kim et al. (2012) sugeriram que o desenvolvimento da microbiota intestinal "madura" em suínos é acelerada pela adição de tilosina, embora a microbiota intestinal de suínos não tratados, eventualmente, atinja este estado também. No entanto, Bosi et al. (2011) não observaram qualquer diferença da suplementação alimentar de tilosina sobre o escore fecal de leitões de creche.

Outra razão possível para as variações na incidência de diarreia observadas podem ser decorrentes das mudanças no perfil imunológico dos leitões. A utilização dos aditivos teve efeito acentuado sobre a dinâmica das células imunes no sangue periférico (figuras 4 a 6). Não foram observadas diferenças significativas nas percentagens de células circulantes T CD4⁻CD8⁺ (figura 1), T CD4⁺CD8⁻ (figura 2), ou macrófagos (figura 3).

FIGURA 1 - PERCENTUAL DE CÉLULAS T CD4⁻CD8⁺ CIRCULANTES EM RELAÇÃO ÀS CÉLULAS MONONUCLEARES NO SANGUE PERIFÉRICO (PBMC, DO INGLÊS PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELL). LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 20 PPM DE COLISTINA (GRUPO COLISTINA) OU 22 PPM DE TILOSINA (GRUPO TILOSINA).

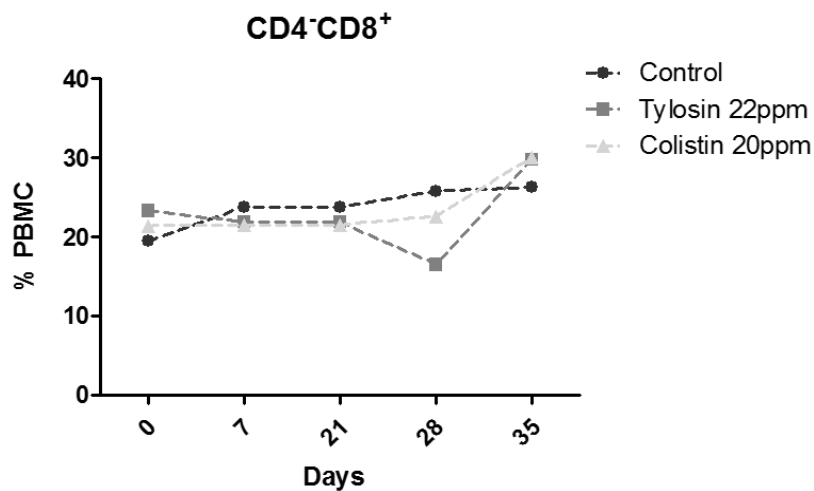


FIGURA 2 - PERCENTUAL DE CÉLULAS T CD4⁺CD8⁻ CIRCULANTES EM RELAÇÃO ÀS CÉLULAS MONONUCLEARES NO SANGUE PERIFÉRICO (PBMC, DO INGLÊS PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELL). LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 20 PPM DE COLISTINA (GRUPO COLISTINA) OU 22 PPM DE TILOSINA (GRUPO TILOSINA).

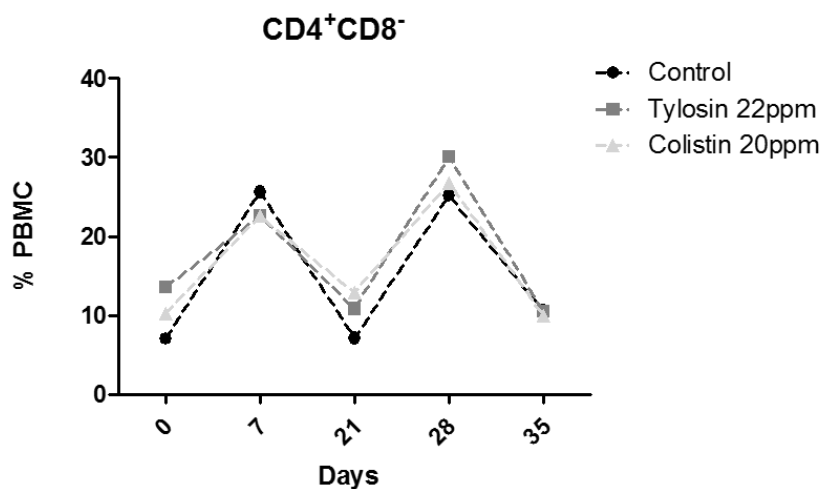
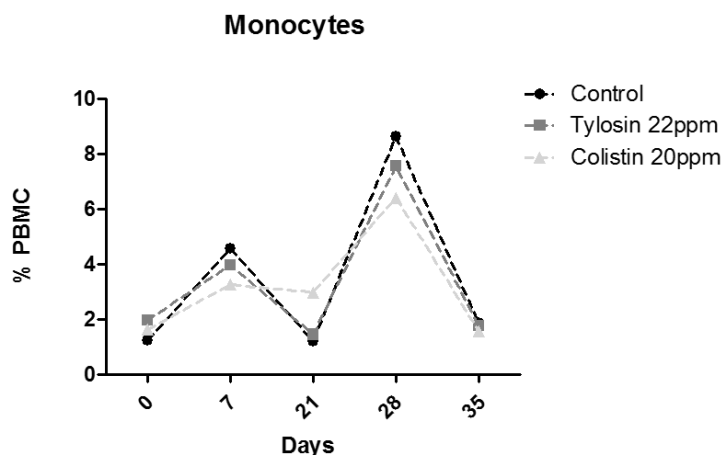
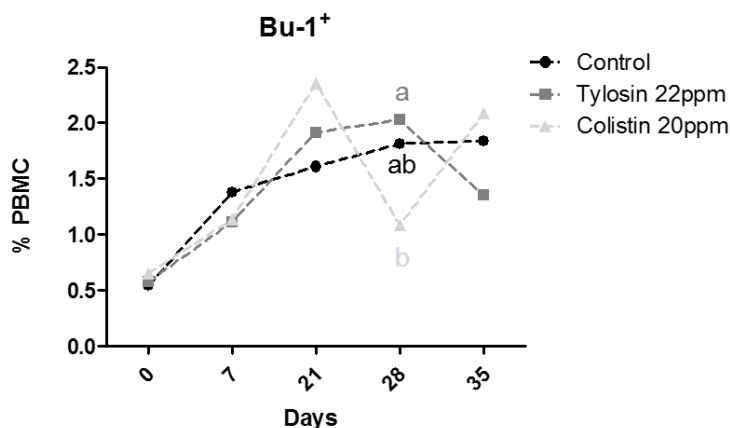


FIGURA 3 - PERCENTUAL DE MONÓCITOS CIRCULANTES EM RELAÇÃO ÀS CÉLULAS MONONUCLEARES NO SANGUE PERIFÉRICO (PBMC, DO INGLÊS PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELL). LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 20 PPM DE COLISTINA (GRUPO COLISTINA) OU 22 PPM DE TILOSINA (GRUPO TILOSINA).



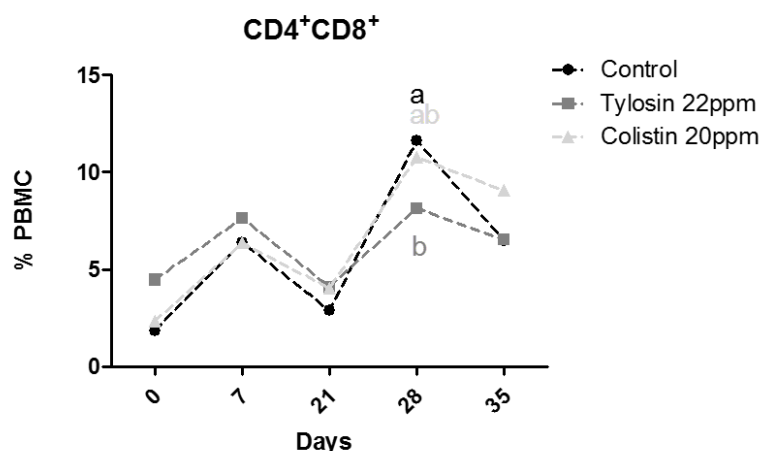
Foram observadas diferenças estatísticas significativas apenas aos 28 dias para as populações de células B (figura 4), células T CD4⁺CD8⁺ (figura 5) e para a relação CD4:CD8 (figura 6).

FIGURA 4 - PERCENTUAL DE CÉLULAS BU-1+ CIRCULANTES (LINFÓCITOS B) EM RELAÇÃO ÀS CÉLULAS MONONUCLEARES NO SANGUE PERIFÉRICO (PBMC, DO INGLÊS PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELL). LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 20 PPM DE COLISTINA (GRUPO COLISTINA) OU 22 PPM DE TILOSINA (GRUPO TILOSINA). AS DIFERENÇAS ESTATÍSTICAS NAS DATAS ESPECÍFICAS SÃO INDICADAS POR LETRAS DIFERENTES COM A MESMA COR DO GRUPO CORRESPONDENTE. OS DADOS FORAM ANALISADOS POR ANOVA DE DOIS FATORES (P <0,05).



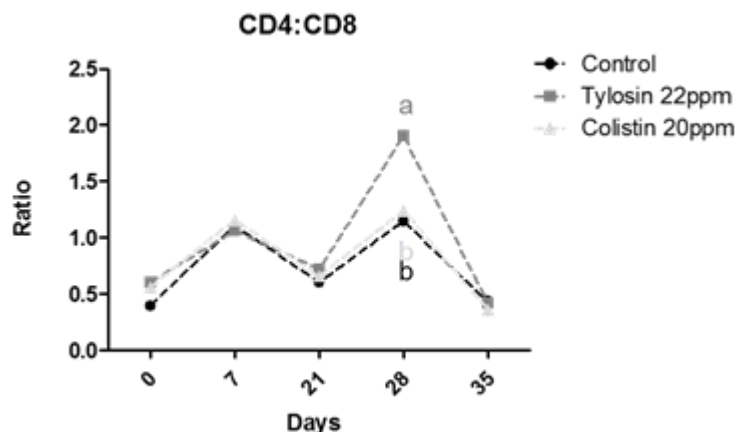
No dia 28, os animais do grupo colistina apresentaram menor percentual de linfócitos B circulantes em comparação aos demais grupos (figura 4). Bouskra et al. (2008) demonstraram que o uso de colistina induziu menor proliferação de folículos linfóides isolados (aglomerados linfóides) no intestino de camundongos. Esses autores descobriram que os peptidoglicanos de bactérias Gram-negativas (alvos da colistina) são condição indispensável no estabelecimento desses folículos linfóides. Deste modo, é possível que o efeito da colistina sobre as bactérias Gram-negativas tenha levado a modulação da porcentagem de células circulantes nos leitões do presente estudo, especialmente com relação aos linfócitos B. Reforçando este dado, leitões que receberam colistina apresentaram menor quantidade de leucócitos (em especial linfócitos) quando comparados a grupos que foram suplementados com extratos de plantas (SAVOINI et al., 2002). A modulação da microbiota intestinal pode reduzir a atividade celular, potencialmente por controlar a exposição a estímulos microbianos, como visto na utilização de polimixina (GORIS et al., 1986).

FIGURA 5 - PERCENTUAL DE CÉLULAS T DUPLO CD4+CD8+ CIRCULANTES EM RELAÇÃO ÀS CÉLULAS MONONUCLEARES NO SANGUE PERIFÉRICO (PBMC, DO INGLÊS PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELL). LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 20 PPM DE COLISTINA (GRUPO COLISTINA) OU 22 PPM DE TILOSINA (GRUPO TILOSINA). AS DIFERENÇAS ESTATÍSTICAS NAS DATAS ESPECÍFICAS SÃO INDICADAS POR LETRAS DIFERENTES COM A MESMA COR DO GRUPO CORRESPONDENTE. OS DADOS FORAM ANALISADOS POR ANOVA DE DOIS FATORES (P <0,05).



No dia 28, o grupo controle apresentou maior percentagem de células T CD4⁺CD8⁺ em relação ao grupo tilosina, enquanto o grupo colistina apresentou percentuais semelhantes ao primeiro (figura 5). As células duplo-marcadas (CD4⁺CD8⁺) são uma característica imune particular dos suínos. Muitos autores acreditam que elas sejam células de memória ativadas (ZUCKERMANN; HUSMANN, 1996) capazes de induzir respostas imunes humorais (SAALMÜLLER et al., 2002). Em estudo com bezerros, as percentagens de células T CD4 e CD8 em circulação foram moduladas com o uso de tilosina (SZYMAŃSKA-CZERWIŃSKA et al., 2009). A população células duplo-positivas é rara em bovinos, mas os resultados do presente estudo com células T CD4⁺CD8⁺ (Figura 5) podem ser coerentes com as conclusões do estudo de Szymanska-Czerwińska et al. (2009), que analisaram as populações individuais de células CD4 e CD8. No presente estudo, não houve diferenças observadas nos percentuais individuais de células CD4 ou CD8 (figuras 1 e 2); No entanto, as células T CD4⁺CD8⁺ duplo-marcadas diminuíram quando a tilosina foi usada como aditivo alimentar. Este efeito pode ser devido à ação da tilosina em macrófagos, que por sua vez controla a resposta imunológica subsequente pela produção de citocinas (SZYMAŃSKA-CZERWIŃSKA et al., 2009). Embora nenhuma diferença tenha sido observada sobre os números de monócitos circulantes, a tilosina poderia ter tido um efeito sobre a produção de citocinas por essas células, ou poderia até mesmo ter alterado a população de macrófagos local (intestinal, por exemplo), o que pode influenciar na população de linfócitos circulantes. A tilosina é de fato capaz de alterar a capacidade proliferativa das células imunes, o que pode explicar alguns dos resultados encontrados no presente estudo (BABA et al., 1998).

FIGURA 6 - PERCENTUAL DA RAZÃO DE CÉLULAS T CD4:CD8 CIRCULANTES. LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 20 PPM DE COLISTINA (GRUPO COLISTINA) OU 22 PPM DE TILOSINA (GRUPO TILOSINA). AS DIFERENÇAS ESTATÍSTICAS NAS DATAS ESPECÍFICAS SÃO INDICADAS POR LETRAS DIFERENTES COM A MESMA COR DO GRUPO CORRESPONDENTE. OS DADOS FORAM ANALISADOS POR ANOVA DE DOIS FATORES (P <0,05).



No dia 28, a razão CD4:CD8 foi maior no grupo tilosina em comparação ao grupo colistina. A razão mais baixa foi obtida no grupo controle (Figura 6). A tilosina promove a produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como a interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2), interferon (IFN), e o fator de necrose tumoral alfa (TNF α). Szymanska-Czerwińska et al. (2009) demonstraram que a tilosina aumentou a percentagem de células CD4⁺ em bezerros, o que pode explicar a maior razão CD4:CD8 obtida no presente estudo nos leitões alimentados com tilosina. Em outras espécies, tem sido sugerido que esta razão é indicativa da competência imunológica (BRIDLE et al., 2006).

As flutuações nas células do sistema imunológico foram acompanhadas por melhoria no estado de saúde dos grupos tratados. Duas interpretações podem ser derivadas a partir desta observação, que as alterações imunológicas podem ser causas ou consequências da redução na incidência de diarreia dos grupos tratados. Os aditivos podem ter alterado a estimulação imunitária pela remoção da pressão ambiental; por outro lado, os aditivos podem ter conduzido a uma melhor resposta imune, que por si só suprimiu a pressão ambiental. O efeito real destas alterações imunológicas sobre o estado de saúde dos animais não pode ser determinado apenas com os dados aqui

apresentados, mas pode esclarecido futuramente com o uso de infecções experimentais e estudos de longo prazo.

2.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A inclusão de colistina e tilosina como aditivos na dieta de leitões de creche aumentou o consumo médio diário de ração, resultando num maior peso corporal ao final do período experimental. Colistina e tilosina também promoveram redução na incidência de diarreia.

Colistina e tilosina modularam a resposta imune dos leitões, particularmente no dia 28, alterando a percentagem de linfócitos B circulantes, células T CD4⁺CD8⁺ e da razão CD4:CD8. É importante observar que as alterações imunológicas foram relacionadas a um achado clínico (diarreia), independentemente de serem a causa ou a consequência. Os diferentes mecanismos de ação de ambos os aditivos podem ser responsáveis pelos efeitos imunes observados após o uso destes aditivos.

REFERÊNCIAS

BABA, T.; YAMASHITA, N.; KODAMA, H.; MUKAMOTO, M.; ASADA, M.; NAKAMOTO, K.; NOSE, Y.; McGRUDER, E. D. Effect of tylosin tartrate (Tylan Soluble) on cellular immune responses in chickens. **Poultry Science**, v. 77, n. 9, p. 1306-1311, 1998.

BAUER, E.; WILLIAMS, B. A.; SMIDT, H.; VERSTEGEN, M. W. A.; MOSENTHIN, R. Influence of the gastrointestinal microbiota on development of the immune system in young animals. **Current Issues in Intestinal Microbiology**, v. 7, n. 2, p. 35-51, 2006.

BLUM, S.; SCHIFFRIN, E. J. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response: implications for probiotic bacteria? **Current Issues in Intestinal Microbiology**, v. 4, p. 53–60, 2003.

BOSI, P.; Merialdi, G.; Scandurra, S.; Messori, S.; Bardasi, L.; Nisi, I.; Russo, D.; Cassini, L.; Trevisi, P. Feed supplemented with 3 different antibiotics improved food intake and decreased the activation of the humoral immune response in healthy weaned pigs but had differing effects on intestinal microbiota. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 89, n. 12, p. 4043-4053, 2011.

BOUSKRA, D.; BRÉZILLON, C.; BÉRARD, M.; WERTS, C.; VARONA, R.; BONECA, I. G.; EBERL, G. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. **Nature**, v. 456, n. 7221, p. 507-510, 2008.

BRIDLE, B. W.; JULIAN, R.; SHEWEN, P. E.; VAILLANCOURT, J. P.; KAUSHIK, A. K. T lymphocyte subpopulations diverge in commercially raised chickens. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 3, p. 183-190, 2006.

BUTAYE, P.; DEVRIESE, L. A.; HAESEBROUCK, F. Antimicrobial growth promoters used in animal feed: effects of less well known antibiotics on Gram-positive bacteria. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 16, p. 175–188, 2003.

CAO, X. Y.; DONG, M.; SHEN, J. Z.; WU, B. B.; WU, C. M.; DU, X. D.; WANG, Z.; QI, Y. T.; LI, B. Y. Tilmicosin and tylosin have anti-inflammatory properties via modulation of COX-2 and iNOS gene expression and production of cytokines in LPS-induced macrophages and monocytes. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 27, p. 431–438, 2006.

CCAC (Canadian Council on Animal Care). **Guide to the care and use of experimental animals**. v. 1, 2nd ed. Ontario, Canadá: CCAC, 1993.

COLLIER, C. T.; SMIRICKY-TJARDES, M. R.; ALBIN, D. M.; WUBBEN, J. E. V.; GABERT, M.; DEPLANCKE, B.; BANE, D.; ANDERSON, D. B.; GASKINS, H. R. Molecular ecological analysis of porcine ileal microbiota responses to antimicrobial growth promoters. **Journal Animal Science**, Champaign, v. 81, n. 12, p. 3035-3045, 2003.

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**, Viçosa, v. 36, n. 3, p. 589-595, 2007.

CROMWELL, G. L. Why and how antibiotics are used in swine production. **Animal Biotechnology**, v. 13, p. 7–27, 2002.

DIBNER, J. J.; BUTTIN, P. Use of organic acids as a model to study the impact of gut microflora on nutrition and metabolism. **The Journal of Applied Poultry Research**, v. 11, p. 453-463, 2002.

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

FILHO, T. F.; FÁVARO, J. R. C.; INGBERMAN, M.; BEIRÃO, B. C.; INOUE, A.; GOMES, L.; CARON, L. F. Effect of spray *Escherichia coli* vaccine in the immunity of poultry. **Avian Diseases**, v. 57, p. 671-676, 2013.

GAGGIÀ, F.; MATTARELLI, P.; BIAVATI, B. Probiotics and prebiotics in animal feeding for safe food production: a review. **International Journal of Food Microbiology**, v. 141, p. S15-S28, 2010.

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

GOMES, P. C.; SOBESTIANSKY, J.; BRITO, J. R. F.; BELLAVER, C.; PACHECO, C. R. V. M. Colistina e zinco bacitracina como aditivos para suínos. **Comunicado Técnico 18, Embrapa Suínos e Aves - CNPSA**, Concórdia, SC, p. 1-2, 1981.

GORIS, H.; DAENEN, S.; HALIE, M. R.; VAN DER WAAIJ, D. Effect of intestinal flora modulation by oral polymyxin treatment on hemopoietic stem cells kinetics in mice. **Acta Haematologica**, v. 76, p. 44-49, 1986.

GRUYS, E.; TOUSSAINT, M. J. M.; NIEWOLD, T. A.; KOOPMANS, S. J.; VAN DIJK, E.; MELOEN, R. H. Monitoring health by values of acute phase proteins. **Acta Histochemica**, v. 108, p. 229-232, 2006.

HARDY, B. The issue of antibiotic use in the livestock industry: what have we learned? **Animal Biotechnology**, v. 13, p. 129-147, 2002.

HEO, J. M.; OPAPEJU1, F. O.; PLUSKE, J. R.; KIM, J. C.; HAMPSON, D. J.; NYACHOTI, C. M. Gastrointestinal health and function in weaned pigs: a review of feeding strategies to control post-weaning diarrhoea without using in-feed antimicrobial compounds. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 97, n. 2, p. 207-237, 2013.

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

JUKES, T. H. Antibiotics in animal feeds and animal production. **Bioscience**, v. 22, p. 526-534, 1972.

KIM, H. B.; BOREWICZ, K.; WHITE, B. A.; SINGER, R. S.; SREEVATSAN, S.; TU, Z. J.; ISAACSON, R. E. Microbial shifts in the swine distal gut in response to the treatment with antimicrobial growth promoter, tylosin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, USA, v. 109, p. 15485-15490, 2012.

KIMURA, K.; MCCARTNEY, A. L.; MCCONNELL, M. A.; TANNOCK, G. W. Analysis of fecal populations of bifidobacteria and lactobacilli and investigation of the immunological responses of their human hosts to the predominant strains. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 63, p. 3394-3398, 1997.

KONSTANTINOV, S. R.; FAVIER, C. F.; ZHU, W. Y.; WILLIAMS, B. A.; KLÜß, J.; SOUFFRANT, W. B.; DE VOS, W. M.; AKKERMANS, A. D. L.; SMIDT, H. Microbial diversity studies of the porcine gastrointestinal ecosystem during weaning transition. **Animal Research**, v. 53, p. 317-324, 2004.

KONSTANTINOV, S. R.; AWATI, A. A.; WILLIAMS, B. A.; MILLER, B. G.; JONES, P.; STOKES, C. R.; AKKERMANS, A. D.; SMIDT, H.; DE VOS, W. M. Postnatal development of the porcine microbiota composition and activities. **Environmental Microbiology**, v. 8, p. 1191-1199, 2006.

LALLÈS, J. P.; BOSI, P.; SMIDT, H.; STOKES, C. R. Nutritional management of gut health in pigs around weaning. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 66, p. 260-268, 2007.

LARSSON, A. E.; MELGAR, S.; REHNSTRÖM, E.; MICHAËLSSON, E.; SVENSSON, L.; HOCKINGS, P.; OLSSON, L. E. Magnetic resonance imaging of experimental mouse colitis and association with inflammatory activity. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 12, p. 478-485, 2006.

LIMA, G. J. M. M.; MORÉS, N.; SANCHES, R. L. As diarreias nutricionais na suinocultura. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 37, n. 1, p. s17-s30, 2009.

LOVATTO, P. A.; OLIVEIRA, V.; HAUPTLI, L.; HAUSCHILD, L.; CAZARRÉ, M. M. Alimentação de leitões na creche com dietas sem aditivos antimicrobianos, com alho (*Allium sativum*, L.) ou colistina. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 35, n. 3, p. 656-659, 2005.

LUNA, U. V.; CARAMORI JÚNIOR, J. G.; CORRÊA, G. S. S.; KIEFER, C.; SOUZA, M. A.; VIEITES, F. M.; CRUZ, R. A. S.; ASSIS, S. D. Mananoligossacarídeo e β -glucano em dietas de leitões desmamados. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 67, n. 2, p. 591-599, 2015.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO - MAPA. **Tabela de aditivos antimicrobianos, anticoccidianos e agonistas com uso autorizado na alimentação animal**. 2015. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Alimenta%C3%A7%C3%A3o%20Animal/ADITIVOS%20AUTORIZADOS%20COMO%20MD%20e%20ANTICOCCIDIANOS%2015%20-%2025%20abril%20-%20Portal%20MAPA.pdf> Acesso em: 25 fev. 2015.

MARCOLLA, C. S.; RIBEIRO, A. M. L. Efeitos do fornecimento de dietas pré-desmame para leitões: uma revisão. **Boletim de Indústria Animal**, Nova Odessa, v. 72, n. 1, p. 77-90, 2015.

MARTINEZ, J. F.; AMORIM, A. B.; FARIA, D. E.; NAKAGI, V. S.; SARTORI, M. M. P.; MARQUES, M. F. Palatabilizantes em dietas de leitões recém-desmamados. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 66, n. 4, p. 1207-1215, 2014.

MENDES, C. A. C.; BURDMANN, E. A. Polimixinas: revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, n. 6, p. 752-759, 2009.

MODESTO, M.; D'AIMMO, M. R.; STEFANINI, I.; TREVISI, P.; DE FILIPPI, S.; CASINI, L.; MAZZONI, M.; BOSI, P.; BIAVATI, B. A novel strategy to select *Bifidobacterium* strains and prebiotics as natural growth promoters in newly weaned pigs. **Livestock Science**, v. 122, p. 248-258, 2009.

MORÉS, N.; MORENO, A. M. Síndrome da diarreia pós-desmame, p. 203-205. In: SOBESTIANSKY, J.; BARCELOS, D. E. S. N. (Eds), **Doenças dos Suínos**. Cânone Editorial: Goiânia, 2007.

NIEWOLD, T. A. The nonantibiotic anti-inflammatory effect of antimicrobial growth promoters, the real mode of action? A hypothesis. **Poultry Science**, v. 86, p. 605-609, 2007.

NORCIA, L. J.; SILVIA, A. M.; HAYASHI, S. F. Studies on timekill kinetics of different classes of antibiotics against veterinary pathogenic bacteria including *Pasteurella*, *Actinobacillus* and *Escherichia coli*. **Journal of Antibiotics**, Tokyo, v. 52, p. 52-60, 1999.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL - NRC. **Nutrient Requirements of Swine**. Eleventh Revised Edition. National Academic Press, Washington, D. C. 20418 USA, 2012.

PALERMO NETO, J. Resíduos de antimicrobianos em alimentos. **Revista do Conselho federal de Medicina Veterinária - CFMV**, Brasília, v. 7, n. 22, p. 65-71, 2001.

PLUSKE, J. R. Feed- and feed additives-related aspects of gut health and development in weanling pigs. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 4, n. 1, p. 1-7, 2013.

PUTAALA, H.; BARRANGOU, R.; LEYER, G. J.; OUWEHAND, A. C.; HANSEN, E. B.; ROMERO, D. A.; RAUTONEN, N. Analysis of the human intestinal epithelial cell transcriptional response to *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium lactis* and *Escherichia coli*. **Beneficial Microbes**, v. 1, p. 283-295, 2010.

SAVOINI, G.; BONTEMPO, V.; CHELI, F.; BALDI, A.; SALA, V.; MANCIN, G.; AGAZZI, A.; DELL'ORTO, V. Alternative antimicrobials in the nutrition of postweaning piglets. **Veterinary Record**, v. 151, p. 577-580, 2002.

SAALMÜLLER, A.; WERNER, T.; FACHINGER, V. T-helper cells from naive to committed. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 87, p. 137-145, 2002.

SBARDELLA, M. **β-ácidos do lúpulo (*Humulus lupulus*) como melhorador de desempenho de leitões em fase de creche**. 2014. 104 f. Tese (Doutorado em

Ciências) – Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, Universidade de São Paulo, Piracicaba.

SILVA, C. A.; BRIDI, A. M.; CASTRO-GOMEZ, R. J. H.; BENITEZ DA SILVA, C. R.; MENEGUCCI, C. G.; CARVALHO, B. B. Uso de probiótico e de antibióticos na alimentação de leitões em fase de creche. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 28, n. 4, p. 739-746, 2007.

SPINOSA, H. S. Antibióticos: aminoglicosídeos, polimixinas, bacitracina e vancomicina, p. 472-476. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. (Eds), **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006a.

SPINOSA, H. S. Antibióticos: macrolídeos, lincosamidas, rifamicinas, fosfomicina e novobiocina, p. 482-486. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. (Eds), **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006b.

SZYMAŃSKA-CZERWIŃSKA, M.; BEDNAREK, D.; ZDZISIŃSKA, B.; KANDEFER-SZERSZEŃ, M. Effect of tylosin and prebiotics on the level of cytokines and lymphocyte immunophenotyping parameters in calves. **Central European Journal of Immunology**, v. 34, p. 1-6, 2009.

THOMSSON, A.; RANTZER, D.; BOTERMANS, J.; SVEDSEN, J. The effect of feeding system at weaning on performance, health and feeding behaviour of pigs of different sizes. **Acta Agriculturae Scandinavica**, Section A-Animal Science, v. 58, p. 78-83, 2008.

TORRALLARDONA, D.; CONDE, M. R.; BADIOLA, I.; POLO, J.; BRUFAU, J. Effect of fishmeal replacement with spray-dried animal plasma and colistin on intestinal structure, intestinal microbiology, and performance of weanling pigs challenged with *Escherichia coli* K99. **Journal of Animal Science**, v. 81, p. 1220-1226, 2003.

UTIYAMA, C. E.; OETTING, L. L.; GIANI, P. A.; RUIZ, U. S.; MIYADA, V. S. Efeitos de antimicrobianos, prebióticos, probióticos e extratos vegetais sobre a microbiota intestinal, a frequência de diarreia e o desempenho de leitões recém-desmamados. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, v. 35, n. 6, p. 2359-2367, 2006.

VAN LUNEN, T. A. Growth performance of pigs fed diets with and without tylosin phosphate supplementation and reared in a biosecure all-in all-out housing system. **Canadian Veterinary Journal**, v. 44, n. 7, p. 571-576, 2003.

VARCOE, J. J.; KREJCAREK, G.; BUSTA, F.; BRADY, L. Prophylactic feeding of *Lactobacillus acidophilus* NCFM to mice attenuates overt colonic hyperplasia. **Journal of Food Protection**, v. 66, p. 457-465, 2003.

YAN, L.; LEE, J. H.; MENG, Q. W.; KIM, I. H. Evaluation of the Anion® supplementation on growth performance, nutrient digestibility, blood characteristics and faecal noxious gas content in weaning pigs. **Journal of Applied Animal Research**, v. 39, n. 1, p. 36-40, 2011.

YUAN, S. L.; PIAO, X. S.; LI, D. F.; KIM, S. W.; LEE, H. S.; GUO, P. F. Effects of dietary Astragalus polysaccharide on growth performance and immune function in weaned pigs. **Animal Science**, v. 82, p. 501–507, 2006.

ZUANON, J. A. S.; FONSECA, J. B.; ROSTAGNO, H. S.; ALMEIDA E SILVA, M. Efeito de Promotores de Crescimento sobre o Desempenho de Frangos de Corte. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, v. 27, n. 5, p. 999-1005, 1998.

ZUCKERMANN, F. A.; HUSMANN, R. J. Functional and phenotypic analysis of porcine peripheral blood CD4/CD8 double-positive T cells. **Immunology**, v. 87, p. 500-512, 1996.

CAPÍTULO 3

EFEITO DA LINCOMICINA COMO ADITIVO PROMOTOR DE CRESCIMENTO SOBRE O DESEMPENHO E INCIDÊNCIA DE DIARREIA DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE

3 EFEITO DA LINCOMICINA COMO ADITIVO PROMOTOR DE CRESCIMENTO SOBRE O DESEMPENHO E INCIDÊNCIA DE DIARREIA DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE

Effect of lincomycin used as feed additive on the performance and incidence of diarrhea of nursery pigs

RESUMO

O desmame impõe estresse na vida dos leitões, caracterizado por alta incidência de distúrbios intestinais e depressão do crescimento. Esse baixo desempenho associado ao desmame em suínos é resultado de estresse multifatorial, incluindo estresse ambiental, nutricional e psicológico. Dessa forma, é comum a inclusão de antimicrobianos na ração, utilizados como aditivos melhoradores de desempenho, para leitões na fase pós-desmame. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da adição de lincomicina na ração sobre a incidência de diarreia e desempenho em leitões na fase de creche. Para isso, foram utilizados 60 leitões recém-desmamados, os quais foram divididos em dois tratamentos, cada qual composto por dez repetições de três animais cada: grupo controle (ração sem antimicrobiano), grupo lincomicina (ração com 22ppm de lincomicina). O peso dos animais foi verificado ao início do experimento e utilizado para distribuí-los igualmente nas diferentes repetições de todos os tratamentos. Semanalmente, durante cinco semanas, o consumo diário de ração, o ganho de peso diário e a conversão alimentar dos suínos foram avaliados. As fezes foram avaliadas diariamente, com a atribuição de escores relacionados à consistência das mesmas. Os resultados demonstraram que a lincomicina, utilizada como aditivo melhorador de desempenho, não apresentou efeito sobre os parâmetros de desempenho avaliados. No entanto, a lincomicina reduziu significativamente a incidência de diarreia em leitões na fase de creche.

Palavras-chave: Antibióticos. Desmame. Melhoradores de desempenho. Suínos.

ABSTRACT

Weaning imposes stress on piglets, characterized by a high incidence of intestinal disturbances with diarrhea and depression of growth performance. Poor growth performance associated with weaning in pigs is a result of multi-factorial stressors including environmental-, nutritional- and psychological-stressors. Thus, it is common to include antimicrobials in feed, used as a performance enhancing additives for nursery piglets. The aim of this study was to evaluate the effects of lincomycin, used as feed additive, on the performance and incidence of diarrhea on nursery pigs. For this,

60 weaned pigs, with an average age of 21 days, were allotted to two treatments, each one consisting on ten repetitions of three animals: control group (feed with no antibiotics), lincomycin group (feed containing 22 ppm of lincomycin). Weekly, during five weeks, average daily feed intake, average daily gain and feed conversion ratio of pigs were evaluated. Stools were scored daily according to a fecal texture scale. The results showed that addition of lincomycin, used as feed additive, had no effect on the evaluated performance parameters. However, lincomycin significantly reduced the incidence of diarrhea in nursery pigs.

Key-words: Antibiotics. Performance enhancer. Pigs. Weaning.

3.1 INTRODUÇÃO

Os suínos possuem o ambiente intestinal estéril ao nascimento, o qual é imediatamente colonizado por bactérias nos primeiros dias de vida (LUPP; FINLAY, 2005). A origem e proliferação destes microrganismos depende de fatores tais como pH, disponibilidade de oxigênio e nutrientes no ambiente intestinal, bem como idade dos animais, dieta e condições de saúde (MORI et al., 2011; OHH, 2011). No entanto, à medida que o animal se desenvolve, as populações microbianas são renovadas, sendo substituídas por outras mais estáveis, sugerindo que a adição de alimento (ou outra substância) no início da vida do leitão pode contribuir para o sucesso da microbiota (CORTHESEY et al., 2007).

Segundo Kil e Stein (2010), o período de desmame carrega consigo mudança brusca no perfil nutricional do alimento fornecido, bem como a mudança de ambiente e o contato com outros leitões, gerando estresse nos animais, que favorece o desenvolvimento de bactérias patogênicas. A imaturidade intestinal aliada ao estresse do desmame é fator predisponente a problemas produtivos, especialmente a diarreia no período pós-desmame em leitões. A fim de minimizar este problema, os antimicrobianos, utilizados como aditivos melhoradores de desempenho, ainda são a principal referência na estabilização dos animais (MORAIS, 2011).

Os antimicrobianos promovem ação reguladora na microbiota intestinal proporcionando melhores condições de digestão e absorção de nutrientes, levando ao maior desenvolvimento do animal e menor mortalidade (EBERT, 2005). Dentre os

aditivos antimicrobianos de uso autorizado na alimentação animal no Brasil, encontra-se a lincomicina (MAPA, 2015).

A lincomicina é o único produto da família das lincosaminas de uso oral para suínos. Seu mecanismo de ação baseia-se na ligação à subunidade 50S dos ribossomos das bactérias susceptíveis, interferindo no mecanismo de síntese proteica bacteriana, assumindo, na maioria das vezes, efeito bacteriostático, podendo ser bactericida dependendo da dosagem utilizada (USP CONVENTION, 2003; SPINOSA, 2011). Atua principalmente sobre microrganismos Gram-positivos, micoplasmas e bactérias anaeróbias (SPINOSA, 2011).

Efeitos positivos sobre o desempenho de suínos suplementados com lincomicina já foram reportados, principalmente em relação ao ganho de peso diário e conversão alimentar (POLLMAN et al., 1980). No entanto, não foram encontrados estudos recentes que comprovem a eficiência do ativo em condições que representem as encontradas no sistema de produção brasileiro, necessidade entendida como indispensável para comprovação da sua eficácia. Sendo assim, este estudo teve como objetivo avaliar o efeito da adição de lincomicina na ração, utilizada como aditivo melhorador de desempenho, sobre a incidência de diarreia e desempenho em leitões na fase de creche.

3.2 MATERIAL E MÉTODOS

Animais e instalações:

Foram utilizados 60 suínos recém-desmamados, aos 21 dias de idade em média, os quais foram divididos em dois tratamentos, compostos por dez repetições de três animais, no modelo de delineamento experimental em blocos casualizados. O período experimental foi composto por cinco semanas, a iniciar no momento do alojamento.

Os animais foram alojados em baias de creche suspensas (1,2m x 1,6m), com piso plástico vazado, e receberam alimento e água *ad libitum* durante todo período experimental. Todas as práticas de manejo foram realizadas de acordo com o preconizado no *Canadian Council on Animal Care* (CCAC, 1993). O projeto foi

aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, sob o parecer número 871.

Alimentação:

Foram utilizadas duas rações experimentais (ração pré-inicial nas duas primeiras semanas e ração inicial nas três semanas finais). A dieta basal foi formulada para cada fase de alimentação (tabela 1) para atender ou exceder as necessidades nutricionais de suínos na fase de creche, conforme determinado pelo *National Research Council* (NRC, 2012).

TABELA 1 - COMPOSIÇÃO DAS DIETAS PRÉ-INICIAL E INICIAL UTILIZADAS NA FASE PÓS-DESMAME

Ingrediente	Pré-inicial (g/kg)	Inicial (g/kg)
Milho	435,9	513,0
Farelo de soja	260,0	250,0
Núcleo ¹	276,8	202,7
Óleo de soja	15,0	17,0
Calcário	9,0	9,0
Fosfato dicálcico	-	3,0
L-Lysina	2,0	3,8
DL-Metionina	0,4	0,5
Treonina	0,9	1,0
TOTAL	1000	1000

¹Níveis de garantia por kg de produto: ácido fólico (min) 2,40 mg; ácido pantotênico (min) 88,00 mg; biotina (min) 0,40 mg; cálcio 16,44 g; cobre (min) 800 mg; extrato etéreo (min) 75,60 g; ferro (min) 800 mg; fibra bruta 5,70 g; fósforo (min) 14,93 g; iodo (min) 7,2 mg; lisina (min) 16,95 g; manganês (min) 220 mg; matéria mineral (max) 119,35 g; metionina (min) 700 mg; niacina (min) 140,00 mg; proteína bruta (min) 155,72 g; selênio (min) 1,20 mg; sódio (min) 12,22 g; treonina (min) 10,36 g; triptofano (min) 2,930 mg; umidade (max) 62,30 g; vitamina A (min) 50.000,00 IU; vitamina B1 (min) 12 mg; vitamina B12 (min) 100 µg; vitamina B2 (min) 20 mg; vitamina B6 (min) 12 mg; vitamina D3 (min) 10.000,00 IU; vitamina E (min) 160,00 IU; vitamina K3 (min) 12,00 mg; e zinco (min) 500,00 mg.

Os valores nutricionais calculados das dietas pré-inicial e inicial podem ser observados na tabela 2. As três dietas experimentais foram: dieta basal sem antibióticos (grupo controle) e dieta basal com a adição de 22 ppm de lincomicina (grupo lincomicina).

TABELA 2 - VALORES NUTRICIONAIS CALCULADOS DAS DIETAS PRÉ-INICIAL E INICIAL UTILIZADAS NA FASE PÓS-DESMAME

Ingrediente	Pré-inicial	Inicial
Proteína Bruta (%)	19,54	18,53
Extrato etéreo (%)	2,29	2,33
Lactose (%)	6,03	4,42
Fibra bruta (%)	0,87	0,82
Cálcio (%)	0,68	0,63
Fósforo (%)	0,46	0,41
Sódio (%)	0,34	0,25
Cloro (%)	1,49	1,54
Lisina (%)	0,44	0,4
Methionina+Cisteína (%)	0,74	0,69
Treonina (%)	0,25	0,23
Colina (%)	0,89	0,83
Energia metabolizável (kcal/Kg)	3341,5	3335,06

Parâmetros Zootécnicos:

O peso dos animais foi verificado ao início do experimento e utilizado para distribuí-los igualmente nas diferentes repetições de todos os tratamentos. Toda ração fornecida aos animais foi pesada, bem como a ração remanescente ao final de cada semana, de maneira a proporcionar o cálculo de consumo semanal de ração. Da mesma forma, ao final de cada semana todos os animais foram pesados a fim de proporcionar o cálculo do ganho de peso e da conversão alimentar semanal e acumulada durante o período experimental.

Incidência de diarreia:

Diariamente, no período da manhã, foi realizado o monitoramento da incidência de diarreia em todas as baias. Para isso, foram atribuídos escores relacionados à consistência das fezes, que podiam variar de 0 a 3, sendo: 0 – fezes normais, 1 – fezes pastosas, 2 - fezes cremosas e 3 - fezes líquidas. Escores 0 e 1 foram considerados fezes normais, e escores 2 e 3 foram considerados diarreia. A avaliação da incidência de diarreia foi efetuada por comparação do número de fezes com escores 2 e 3 entre os diferentes grupos de tratamento.

Análise Estatística:

Os dados de desempenho foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para avaliação da normalidade e teste de Bartlett para avaliar a homogeneidade das

variâncias. Adicionalmente, foi realizada comparação entre as médias dos tratamentos através do teste t de Student. Diferenças nos escores fecais foram avaliadas por meio do teste de Kruskal-Wallis, seguidas do teste de Dunn para comparações múltiplas. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando $p < 0,05$.

3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente estudo, não foi observado efeito da lincomicina, utilizada como aditivo alimentar, sobre os parâmetros de desempenho avaliados em leitões na fase de creche (tabela 3).

TABELA 3 - CONSUMO MÉDIO DE RAÇÃO DIÁRIO (CRD), GANHO MÉDIO DE PESO DIÁRIO (GPD) E TAXA DE CONVERSÃO ALIMENTAR (CA), NOS PERÍODOS DE 1 A 14 DIAS (DIETA PRÉ-INICIAL) E 1 A 35 DIAS (DIETA INICIAL) PÓS-DESMAME, DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 22 PPM DE LINCOMICINA (GRUPO LINCOMICINA)

Variáveis	Tratamentos		Valor de <i>P</i>	Coeficiente de variação
	Controle	Licomicina		
Peso inicial, kg	6,92	7,03	0,300	5,89
Período 1 a 14 dias:				
GPD, g/dia	251	254	0,896	35,05
CRD, g/dia	796	767	0,642	17,27
CA	1,60	1,53	0,502	14,31
Período 1 a 35 dias:				
GPD, g/dia	457	463	0,769	18,30
CRD, g/dia	768	760	0,833	10,14
CA	1,68	1,63	0,356	7,49
Peso 35º dia, kg	22,92	23,26	0,658	12,66

Esses resultados corroboram com Wang et al. (2010), que também não verificaram efeito da suplementação com 110 ppm de lincomicina sobre o consumo de ração e o ganho de peso diário de leitões na fase de creche. Namkung et al. (2004) também não verificaram efeito da suplementação com 110 ppm de lincomicina sobre o consumo de ração e a conversão alimentar de leitões na fase de creche. No entanto, os resultados discordam dos obtidos por Pollmann et al. (1980), Namkung et al. (2004) e

Alexopoulos et al. (2006) que observaram melhor ganho de peso diário com a adição de 110 ppm de lincomicina na ração, e de Pollmann et al. (1980), Alexopoulos et al. (2006), Sun et al. (2009) e Wang et al. (2010) que obtiveram melhor conversão alimentação de 110 ppm, 110 ppm, 250 ppm e 110 ppm de lincomicina na ração, respectivamente, como aditivo alimentar para leitões na fase de creche.

A ausência de efeito da adição de lincomicina sobre os parâmetros de desempenho avaliados no presente estudo (tabela 3) pode ser justificada de diversas formas. Conforme pode ser observados nos estudos citados acima, os autores trabalharam com doses superiores a 110 ppm de lincomicina na ração, enquanto neste estudo a dose utilizada foi de 22 ppm, de forma que a mesma pode ter sido muito baixa para promover as alterações esperadas no desempenho dos animais. Outra possibilidade seria a ausência de desafio no presente estudo, visto que os animais foram alojados numa unidade de pesquisa em condições ideais de higiene, ambiente e manejo, o que talvez não represente a realidade de uma unidade de produção convencional. Dessa forma, seria interessante num próximo estudo incluir um desafio ao início do mesmo, como, por exemplo, uma infecção experimental com uma cepa caracterizada de *Escherichia coli*. E, por último, outra possível explicação para os resultados obtidos pode ser decorrente de uma possível resistência ao antimicrobiano utilizado.

Estudos realizados por Almeida et al. (2007) e Drummond e Perecmanis (2013) demonstraram que cepas de *Escherichia coli* isoladas de amostras de fezes de leitões apresentaram alto nível de resistência ao antimicrobiano lincomicina, 96,4% e 100%, respectivamente, o que é altamente relevante, visto que este é o principal agente etiológico relacionado com a diarreia pós-desmame ou colibacilose (BRITO et al., 1995; ALMEIDA et al., 2007; LIMA et al., 2009). Essa alta resistência antimicrobiana à lincomicina, citada nos estudos acima, é preocupante para a produção animal. Esta resistência pode estar relacionada à utilização em larga escala de lincomicina no tratamento e na profilaxia de diarreias e como melhorador de desempenho na suinocultura (BACCARO et al., 2002; DRUMMOND; PERECMANIS, 2013)

Patologias entéricas são uma das principais causas de perdas econômicas na produção de suínos, no entanto, a resistência antimicrobiana em bactérias de animais

destinados à alimentação é um problema mundial de saúde pública, uma vez que tem sido apontada pelas principais organizações de saúde humana e animal, OMS, OIE, FAO (FAO, 2013; OIE, 2014; OMS, 2014). O uso de antibióticos em animais destinados à alimentação pode contribuir para o aparecimento de resistência antimicrobiana em bactérias que podem ser transferida para os seres humanos (VIEIRA, 2011).

A diarreia associada à *Escherichia coli* que ocorre em leitões jovens é uma causa comum de mortalidade e morbidade em animais pós-desmame. A necessidade de intervenção terapêutica imediata às vezes não permite a coleta de amostras para um teste prévio de sensibilidade aos antimicrobianos. Como no presente estudo não é possível determinar se a ineficácia da lincomicina sobre os parâmetros de desempenho tenha ocorrido em função de resistência antimicrobiana ou não, seria interessante num próximo estudo incluir a realização de um antibiograma previamente ao início do mesmo.

Ao discutirmos os aditivos utilizados na produção animal, o que se tem em mente é o benefício do uso dos antimicrobianos como melhoradores de desempenho, baseado na melhoria dos índices zootécnicos. Porém, as informações quanto aos efeitos dessas substâncias sobre a saúde intestinal e sua interação com a microbiota anaeróbia digestiva são muitas vezes inconclusivas, sobretudo em suínos (ROSSI et al., 2003; PIÉ et al., 2007; MODESTO et al., 2009; AUFREITER et al., 2011).

Na tabela 4 são apresentados os resultados da avaliação da incidência de diarreia entre os diferentes tratamentos no período total de estudo (35 dias).

TABELA 4 - ESCORE FECAL DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM DIETA BASAL SEM ANTIBIÓTICOS (GRUPO CONTROLE) OU COM 22 PPM DE LINCOMICINA (GRUPO LINCOMICINA) OBTIDOS POR INSPEÇÃO VISUAL DIÁRIA DAS BAIAS NOS 35 DIAS DE EXPERIMENTO. ESCORES FORAM ATRIBUÍDOS DE ACORDO COM A CONSISTÊNCIA FECAL, ONDE 0 = FEZES NORMAIS, 1 = FEZES PASTOSAS, 2 = FEZES CREMOSAS OU 3 = FEZES LÍQUIDAS

Escore fecal	Tratamentos	
	Grupo controle	Grupo lincomicina
0	341	459
1	999	1071
(0+1) ^a	(1340)	(1530)
2	667	572
3	1200	1170
(2+3) ^b	(1867)	(1742)
Média ponderada	1,85*	1,75*
Média dos ranks ^c (todos os escores)	3321,32*	3160,30*
Média dos ranks ^c (escores 2+3)	1831,98*	1779,93*

^aEscores 0 e 1 são considerado normais; ^bEscores 2 e 3 são considerados diarreia; ^cMédias obtidas pelo teste de Kruskal-Wallis. *Indica diferença significativa quando comparado ao grupo controle (teste de Dunn para comparações múltiplas).

Pode-se observar na tabela 4 que o grupo lincomicina apresentou menor incidência de diarreia ($P=0,0003$) que o grupo controle no período total de estudo (35 dias), porém esses resultados não se refletiram em melhor desempenho dos animais. A redução da incidência de diarreia obtida no presente estudo pode estar associada a um melhor equilíbrio da microbiota intestinal com o uso da lincomicina. Como já foi mencionado, este antimicrobiano atua principalmente contra bactérias Gram-positivas, e não sobre as Gram-negativas, que são as principais causadoras da síndrome da diarreia pós-desmame (LIMA et al., 2009), o que torna curioso o resultado obtido.

Gong et al. (2008) verificaram que a lincomicina, na dose de 110 ppm na ração, promoveu alteração na microbiota intestinal de leitões desmamados, aumentando a quantidade de lactobacilos. Os lactobacilos são bactérias ácido-lácticas predominantes encontradas no intestino de suínos e constituem proporção importante da microbiota intestinal, sendo de particular importância para a manutenção da saúde intestinal.

A presença e a atividade dos lactobacilos têm um efeito estimulador tanto sobre a imunidade e a maturação do intestino, melhorando a proteção imunitária, e reduzindo as respostas inflamatórias gastrointestinais (KIMURA et al, 1997; BLUM; SCHIFFRIN, 2003). Eles também exibem atividades antimicrobianas que estão envolvidos na imunidade epitelial do hospedeiro, tais como a diminuição do pH do cólon (pela da

produção de ácido láctico), a proteção da mucosa contra a invasão de agentes patogênicos, e a produção de bacteriocinas (VARCOE et al, 2003; PUTAALA et al., 2010).

Já Namkung et al. (2004) verificaram que a inclusão de lincomicina (100 ppm) na dieta de leitões desmamados reduziu tanto a proliferação de bactérias coliformes potencialmente nocivas quanto de lactobacilos potencialmente benéficos no intestino dos animais, bem como não verificou efeito deste antibiótico sobre a morfologia intestinal. Porém, os autores verificaram que a lincomicina reduziu os níveis de IgG no plasma dos animais tratados, o que parece ser devido a menor ativação imune em função da suplementação com o antibiótico. A IgG do plasma é a principal imunoglobulina no soro e protege o compartimento extra vascular contra vírus e microorganismos patogênicos. Gomez et al. (1998) relataram que a IgG do plasma sanguíneo, por evitar danos bacterianos à superfície intestinal, ajuda a manter uma ótima função intestinal e crescimento gastrointestinal, o que por sua vez traz benefícios para a saúde e desempenho dos leitões. No entanto, no presente estudo, a lincomicina trouxe benefício para a saúde dos animais pela redução na incidência de diarreia, mas não houve benefícios perceptíveis no desempenho dos mesmos.

3.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A lincomicina, utilizada como aditivo melhorador de desempenho na dose de 22 ppm, promoveu redução na incidência de diarreia em leitões na fase de creche. No entanto, este antimicrobiano não apresentou efeito sobre os parâmetros de desempenho avaliados neste estudo.

REFERÊNCIAS

ALEXOPOULOS, C.; TASSIS, P. D.; KYRIAKIS, C. S.; TZIKA, E. D.; PAPATSIROS, V.; KYRIAKIS, S. C. First Experience on the Effect of In-feed Lincomycin for the Control of Proliferative Enteropathy in Growing Pigs. **Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine**, v. 53, n.3, p. 157–162, 2006.

ALMEIDA, F. S.; RIGOBELLO, E. C.; MARIN, J. M.; MALUTA, R. P.; ÁVILA, F. A. Diarreia suína: estudo da etiologia, virulência e resistência a antimicrobianos de agentes isolados em leitões na região de Ribeirão Preto-SP, Brasil. **Ars Veterinaria**, v. 23, n. 3, p. 151-157, 2007.

AUFREITER, S.; KIM, J. H.; O'CONNOR, D. L. Dietary oligosaccharides increase colonic weight and the amount but not concentration of bacterially synthesized folate in the colono of pigs. **JN The Journal of Nutrition**, v. 141, n. 3, p.366-372, 2011.

BACCARO, M. R.; MORENO, A. M.; CORRÊA, A.; FERREIRA, A. J. P.; CALDERARO, F. F. Resistência antimicrobiana de amostras de *Escherichia coli* isoladas de fezes de leitões com diarreia. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 69, n. 2, p. 15-18, 2002.

BLUM, S.; SCHIFFRIN, E. J. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response: implications for probiotic bacteria? **Current Issues in Intestinal Microbiology**, v. 4, n. 2, p. 53–60, 2003.

BRITO, B. G.; FILIPPSEN, L. F.; MORES, N.; BRENTANO, L.; BRITO, M. A. V. P. Etiologia da diarréia de leitões lactentes em granjas suinícolas do sudoeste do Paraná. **Semina: Ciências Agrárias**, v.16, n.1, p.13-17, 1995.

CCAC (Canadian Council on Animal Care). **Guide to the care and use of experimental animals**. v. 1, 2nd ed. Ontario, Canadá: CCAC, 1993.

CORTHESEY, B.; GASKINS, H. R.; MERCENIER, A. Cross talk between probiotic bacteria and the host immune system. **Journal of Nutrition**, v. 137, n. 3, p. 781S–790S, 2007.

DRUMMOND, V. O.; PERECMANIS, S. Genes de enterotoxinas e perfil antimicrobiano de *Escherichia coli* isoladas de suínos hígidos no Distrito Federal. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, n.4, p. 1005-1009, 2013.

EBERT, A. R. Uma nova alternativa como promotor de crescimento. **Porkworld**, v. 4, n. 26, p. 62-67, 2005.

FAO - Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação. **Addressing antimicrobial resistance (AMR)**. Food and Agriculture Organization of the United Nations: Highlights July - Food Safety and Quality, 2013.

GOMEZ, G. G.; PHILIPS, O.; GOFORTH, R. A. Effect of immunoglobulin source on survival, growth and haematological and immunological variables in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 76, n.1, p. 1–7, 1998.

GONG, J.; YU, H.; LIU, T.; LI, M.; SI, W.; LANGE, C. F. M.; DEWEY, C. Characterization of ileal bacterial microbiota in newly-weaned pigs in response to feeding lincomycin, organic acids or herbal extract. **Livestock Science**, v. 116, n. 1-3, p. 318–322, 2008.

KIMURA, K.; MCCARTNEY, A. L.; MCCONNELL, M. A.; TANNOCK, G. W. Analysis of fecal populations of bifidobacteria and lactobacilli and investigation of the immunological responses of their human hosts to the predominant strains. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 63, n. 9, p. 3394–3398, 1997.

KIL, D. Y.; STEIN, H. H. Invited review: management and feeding strategies to ameliorate the impact of removing antibiotic growth promoters from diets feed to weanling pigs. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 90, n. 4, p. 447-460, 2010.

LIMA, G. J. M. M.; MORÉS, N.; SANCHES, R. L. As diarreias nutricionais na suinocultura. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 37, n. 1, p. S17-S30, 2009.

LUPP, C.; FINLAY, B. B. Intestinal microbiota. **Current Biology**, v. 15, n. 7, p, R235-R236, 2005.

MAPA - MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. **Tabela de aditivos antimicrobianos, anticoccidianos e agonistas com uso autorizado na alimentação animal**. 2015. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Alimenta%C3%A7%C3%A3o%20Animal/ADITIVOS%20AUTORIZADOS%20COMO%20MD%20e%20ANTICOCCIDIANOS%2015%20-%2025%20abril%20-%20Portal%20MAPA.pdf> Acesso em: 12 de jul. 2016.

MODESTO, M.; D'AIMMO, M. R.; STEFANINI, I.; TREVISI, P.; DE FILLIPI, S.; CASINI, L.; MAZZONI, M.; BOSI, P.; BIAVATI, B. A novel strategy to select Bifidobacterium strains and prebiotics as natural growth promoters in newly weaned pigs. **Livestock Science**, v. 122, n. 2-3, p. 248-258, 2009.

MORAIS, L. G. **Probióticos e enzimas em rações para suínos nas fases de iniciais e de crescimento**. Minas Gerais, 2011. Dissertação (Pós-Graduação em Zootecnia) – Departamento de Zootecnia, Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2011.

MORI, K.; ITO, T.; MIYAMOTO, H.; OZAWA, M.; WADA, S.; KUMAGAJ, Y.; MATSUMOTO, J.; NAITO, R.; NAKAMURA, S.; KODAMA, H.; KURIHARA, Y. Oral administration of multispecies microbial supplements to sows influences the composition of gut microbiota and fecal organic acids in their post-weaned piglets. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, v. 112, n. 2, p. 145-150, 2011.

NAMKUNG, H.; LI, M.; GONG, J.; YU, H.; COTTRILL, M.; DE LANGE, C.F.M. Impact of feeding blends of organic acids and herbal extracts on growth performance, gut microbiota and digestive function in newly weaned pigs. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 84, n. 4, p. 697–704, 2004.

NRC - NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Nutrient Requirements of Swine**. Eleventh Revised Edition. National Academic Press, Washington, D. C. 20418 USA, 2012.

OHH, S. J. Meta analysis to draw the appropriate regimen of enzyme and probiotic supplementation to pigs and chicken diets. **Asian-Australian Journal of Animal Science**, Champaign, v. 24, n. 4, p. 73-586, 2011.

OIE – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE ANIMAL. **Responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine**. Terrestrial Animal Health Code, Version 7: Chapter 6.9, 2014. Disponível em: <http://web.oie.int/eng/normes/mcode/en_chapitre_1.6.9.pdf> Acesso em: 13 de jul. 2016.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Antimicrobial resistance: global report on surveillance**, 2014. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf> Acesso em: 10 de jul. 2016.

PIÉ, S.; AWATI, A.; VIDA, A.; FALLUEL, I.; WILLIAMS, B. A.; OSWALD, I. P. Effects of added fermentable carbohydrates in the diet on intestinal proinflammatory. **Journal of Animal Science**, v. 85, n. 3, p. 673-683, 2007.

POLLMANN, D. S.; DANIELSON, D. M.; PEO, E. R. Effects of Microbial Feed Additives on Performance of Starter and Growing-finishing Pigs. **Journal of Animal Science**, v. 51, n. 3, p. 577-581, 1980.

PUTAALA, H.; BARRANGOU, R.; LEYER, G. J.; OUWEHAND, A. C.; HANSEN, E. B.; ROMERO, D. A.; RAUTONEN, N. Analysis of the human intestinal epithelial cell transcriptional response to *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium lactis* and *Escherichia coli*. **Beneficial Microbes**, v. 1, n. 3, p. 283-295, 2010.

ROSSI, F.; CALLEGARI, M.; PULIMENO, A. Effect of fructo-oligosaccharides and lactic acid bacteria on caecal swine fermentation: in vitro trials. **Italian Journal of Animal Science**, v. 2, n.1, p. 415-417, 2003.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNIRDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 5 ed. Brasil: Guanabara Koogan, 2011.

SUN, Z. H.; TANG, Z. R.; YIN, Y. L.; HUANG, R. L.; LI, T. J.; TANG, S.X.; TAN, Z.L. Effect of Dietary Supplementation of Galacto-mannan- oligosaccharides and Chitosan on Performance and Serum Immune Parameters of 28-day Weaned Piglets Challenged with Pathogenic *E. coli*. **Journal of Applied Animal Research**, v. 36, n.2, p. 207-211, 2009.

VARCOE, J. J.; KREJCAREK, G.; BUSTA, F.; BRADY, L. Prophylactic feeding of *Lactobacillus acidophilus* NCFM to mice attenuates overt colonic hyperplasia. **Journal of Food Protection**, v. 66, n. 3, p. 457–465, 2003.

USP CONVENTION. **The United States Pharmacopeia and National Formulary**. 26th ed. Rockville, MD, 2003.

VIEIRA, A.; COLLIGNON, P.; AARESTRUP, F.; MCEWEN, S.; HENDRIKSEN, R.; HALD, T.; WEGENER, H. Association between antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from food animals and blood stream isolates from humans in Europe: An ecological study. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 8, n. 12, p. 1295-1301, 2011.

WANG, R.; HOU, Z. P.; WANG, B.; LIU, Z.; FATUFE, A.A. Effects of feeding galactomannan oligosaccharides on growth performance, serum antibody levels and intestinal microbiota in newly-weaned pigs. **Journal of Food, Agriculture & Environment**, v.8, n. 3 e 4, p. 47-55, 2010.

CAPÍTULO 4

**EFEITO DO PROCESSAMENTO E FORMA FÍSICA DA RAÇÃO SOBRE O
DESEMPENHO DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE E DIGESTIBILIDADE DA DIETA**

4 Efeito do processamento e da forma física da ração sobre o desempenho de leitões na fase de creche e digestibilidade da dieta

Effects of processing and the physical form of diets on digestibility and the performance of nursery piglets

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a influência de diferentes tipos de processamento e forma física da ração sobre a digestibilidade e parâmetros de desempenho zootécnico de leitões na fase de creche. O estudo foi conduzido em duas etapas. A primeira etapa foi repetida no tempo, com 120 leitões em cada experimento, totalizando 240 leitões recém-desmamados, em um delineamento experimental em blocos ao acaso, com seis tratamentos e cinco repetições (30 baias). As dietas experimentais foram ofertadas do desmame aos 21 dias pós-desmame (fase inicial de creche), sendo: dieta farelada (F); dieta condicionada 60°C (FC); dieta peletizada 60°C / matriz 2,5 mm (P2.5); dieta peletizada 60°C / matriz 2,5 mm e triturada (P2.5T); dieta peletizada 60°C / matriz 4,75 mm (P4.75); dieta peletizada 60°C / matriz 4,75 mm e triturada (P4.75T). Foi determinado o ganho de peso diário (GPD), o consumo de ração diário (CRD) e a conversão alimentar (CA). Na segunda etapa foram utilizados 24 animais (33 dias de idade), provenientes da primeira etapa, os quais foram alojados individualmente em gaiolas metabólicas. O delineamento experimental foi inteiramente ao acaso, com quatro tratamentos de seis repetições cada: dieta farelada (F); dieta condicionada 60°C (FC); dieta peletizada 60°C / matriz 2,5 mm (P2.5); dieta peletizada 60°C / matriz 4,75 mm (P4.75). Foram realizadas coletas de fezes para determinação da digestibilidade da matéria seca, energia digestível aparente na matéria seca, energia bruta e extrato etéreo. O processamento e a forma física da ração não afetaram o GPD e CRD dos leitões dos 21 aos 39 dias de idade. A peletização a 2,5 mm de diâmetro proporcionou melhor CA em comparação às rações farelada e farelada condicionada ($P < 0.05$), o que pode ser atribuído a maior digestibilidade do extrato etéreo nas dietas peletizadas. O tamanho do pelete não teve efeito sobre os parâmetros de desempenho.

Palavras-chave: Alimentação. Desmame. Extrato etéreo. Pelete. Suínos.

ABSTRACT

The aim of this study was to assess the influence of various diet processing methods and physical forms on digestibility and zootechnical performance parameters of nursery piglets. The study was performed in 2 phases. The first phase was performed twice with 120 piglets per experiment, for a total of 240 newly weaned piglets, in a randomized block design with 6 treatments and 5 replicates (30 pens). The following experimental diets were offered from weaning to 21 days after weaning (initial nursery

phase) and included the following: mash diet (M); mash diet conditioned at 60°C (CM); diet pelleted at 60°C/matrix 2.5 mm (P2.5); diet pelleted at 60°C/matrix 2.5 mm and crumbled (P2.5C); diet pelleted at 60°C/matrix 4.75 mm (P4.75); and diet pelleted at 60°C/matrix 4.75 mm and crumbled (P4.75C). The animals' daily weight gain (DWG), daily feed intake (DFI) and feed conversion (FC) were assessed. Phase 2 used 24 piglets (33 days old) from Phase 1, which were lodged in individual metabolic cages. The experiment employed a randomized block design with 4 treatments and 6 replicates: mash diet (M); mash diet conditioned at 60°C (CM); diet pelleted at 60°C/matrix 2.5 mm (P2.5); and diet pelleted at 60°C/matrix 4.75 mm (P4.75). Feces were collected to analyze the digestibility of and apparent digestible energy in dry matter, gross energy and ether extract. The processing and physical form of the diets did not affect the DWG and DFI of the 21- to 39-day-old piglets. The 2.5-mm-diameter pellets induced better FC compared to the crumbled and conditioned crumbled diets ($P < 0.05$), which might be attributed to the better digestibility of the ether extract in the pelleted diets. Pellet size had no effect on the performance parameters.

Key words: Ether extract. Feeding. Pellet. Swine. Weaning.

4.1 INTRODUÇÃO

A agroindústria busca constantemente aumento de rentabilidade e melhorias socioambientais nos sistemas de produção. Como a alimentação animal é responsável por cerca de 70 a 80% dos custos de produção e pela geração de passíveis ambientais na suinocultura, tecnologias visando a sustentabilidade são fundamentais.

O processamento da dieta é uma opção para melhorar o desempenho zootécnico dos animais. Há no mercado a opção de diferentes tipos de processamento, além da moagem, que determinarão a forma física da ração, como peletização, extrusão, expansão e suas combinações (KIL; STEIN, 2010). O custo e a melhora nos resultados é que determinarão a viabilidade da utilização de um ou outro processamento nas dietas pré-iniciais de leitões (SUREK, 2012).

Alguns estudos investigaram o efeito da peletização sobre o desempenho zootécnico de leitões, mas poucos deles descrevem completamente o processo de peletização. As informações disponíveis referentes ao processo de peletização são geralmente baseadas em resultados empíricos e com falhas na adequada caracterização dos parâmetros de produção, e o processo completo tem sido pobremente descrito. Steidinger et al. (2000) avaliaram apenas diferentes temperaturas de condicionamento em dietas pós-desmame, mas não descreveram a granulometria

do milho utilizado. Medel et al. (2004) trabalharam com comparação de ingredientes pré-processados em dietas peletizadas e fareladas, descrevendo apenas a peneira da moagem do milho e trabalhando só com uma temperatura de condicionamento (70°C), sem descrever o tempo. Lavorel et al. (1982), Patridge (1989), Traylor et al. (1996) e Edge et al. (2005) e Costa et al. (2006) trabalharam com diâmetros de matriz da peletizadora e não fizeram caracterização detalhada dos parâmetros de processamento em seus trabalhos. Como a peletização é um processo influenciado por muitas variáveis, uma descrição completa do processo é essencial para compreender e reproduzir as pesquisas realizadas.

A peletização é uma prática bem disseminada na alimentação animal, porém as fábricas de ração têm dificuldade de produzir dietas peletizadas por não dominarem as melhores condições de processamento nas diferentes realidades. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a influência de diferentes tipos de processamento e forma física da ração sobre parâmetros de desempenho zootécnico de leitões na fase de creche, bem como sobre a digestibilidade da dieta.

4.2 MATERIAL E MÉTODOS

Os procedimentos experimentais com animais descritos neste estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Paraná, sob o parecer nº 031/2015. O ensaio foi dividido em duas etapas: Etapa 1 – Avaliação de desempenho zootécnico; e Etapa 2 - Avaliação de digestibilidade. Foi utilizada a mesma dieta pré-inicial para todos os animais (tabela 1).

TABELA 1 - COMPOSIÇÃO DA DIETA PRÉ-INCIAL PARA AS FASES PÓS-DESMAME

Ingrediente	Quantidade (g/kg)
Milho ¹	412,2
Farelo de Soja	257,0
Núcleo Leitões (Aurotron 250) ²	250,0
Açúcar Cristal	50,0
Oleo de Soja Degomado	30,0
DL-metionina	0,6
L-lisina	0,2
	1000,0

¹Milho com 622 µm de DGM e 2,13 DPG.

²Níveis de garantia por kg do produto: ácido fólico (mín) 3,30 mg; ácido pantotênico (mín) 72,00 mg; *Bacillus licheniformis*/2,56 x 10⁶ UFC/g; *Bacillus subtilis*/2,56 x 10⁶ UFC/g; biotina (mín) 0,54 mg; cálcio (máx) 27g; cálcio (mín) 25g; clorohidroxiquinolina 489mg; cobre (mín) 800 mg; extrato etéreo (mín) 92,01g; ferro (mín) 382,32 mg; fibra bruta (máx) 25,04 g; fósforo (mín) 19,95g; iodo (mín) 4,80 mg; lisina (mín) 20,15 g; manganês (mín) 239,46 mg; matéria mineral (máx) 159,59 g; metionina (mín) 10,03 g; niacina (mín) 150,00 mg; proteína bruta (mín) 160,00 g; selênio (mín) 1,40 mg; sódio (mín) 9300,00 mg; treonina (mín) 12,48 g; triptofano (mín) 2419,90 mg; umidade (máx) 61,37 g; vitamina A (mín) 46000,00 UI; vitamina B1 (mín) 7,20 mg; vitamina B12 (mín) 94,00 MCG; vitamina B2 (mín) 20,40 mg; vitamina B6 (mín) 14,00 mg; vitamina D3 (mín) 8400,00 UI; vitamina E (mín) 135,00 UI; vitamina K3 (mín) 12,08 mg; zinco (mín) 8000,00 mg.

Fabricação das dietas:

As dietas experimentais utilizadas no presente trabalho tiveram a mesma composição, mas foram processadas de diferentes formas, conforme descrito na tabela 2.

TABELA 2 - DESCRIÇÃO DOS TRATAMENTOS EXPERIMENTAIS

Tratamento	Processamento e forma física da dieta
F	Dieta farelada
FC	Dieta condicionada 60°C
P2,5	Dieta condicionada 60°C / peletizada / matriz 2,5 mm
P2,5T	Dieta condicionada 60°C / peletizada / matriz 2,5 mm e triturada
P4,75	Dieta condicionada 60°C / peletizada / matriz 4,75 mm
P4,75T	Dieta condicionada 60°C / peletizada / matriz 4,75 mm e triturada

A condição climática no dia da produção foi de 14,9°C de temperatura média e 83,4% de umidade relativa média do ar. A dieta F foi apenas misturada em misturador horizontal e ensacada. Para a dieta FC, a dieta F foi condicionada (comprimento 1,2 m x 0,23 m de diâmetro, 3-s de retenção) com vapor a uma temperatura constante de 60°C e resfriada em lona sobre o chão, sendo a ração ensacada no dia seguinte. A dieta P2,5 foi produzida a partir da dieta F, condicionada com vapor a 60°C e peletizada utilizando uma peletizadora Koppers Junior C40, com motor de 50 CV e matriz de 2,5 x 50 mm de diâmetro do furo e espessura, respectivamente. A dieta P2,5T é a dieta P2,5

triturada por meio de um moinho de rolos. A dieta P4,75 foi produzida na mesma peletizadora, mas com condicionamento a vapor de 60°C e com matriz de 4,75 x 50mm de diâmetro do furo e espessura, respectivamente. A dieta P4,75T é a dieta P4,75 triturada por meio de um moinho de rolos. As dietas peletizadas foram resfriadas em resfriador vertical para atingir a temperatura da massa de pelete de 8°C acima da temperatura do ambiente.

Durante a produção das dietas peletizadas foi mensurada a rotação do alimentador, a qual foi mantida constante ao longo da produção, e a temperatura do pelete quente e do pelete ensacado com termômetro de inserção. Para determinação da eficiência de produção da peletizadora foi cronometrado o tempo para peletização de 500 kg e registrada a amperagem da corrente em intervalos de um minuto. O consumo de energia elétrica (kWh) foi calculado pela fórmula: $I = P/V$ e $kWh/ton = (P \times \text{Tempo de peletização})/1000$, no qual $I =$ corrente, $P =$ potência (W) e $V =$ tensão ($380 \times \sqrt{3}$).

Após a produção de cada dieta foi coletada uma amostra representativa para análise de matéria seca, atividade da água, taxa de absorção de água, ângulo de repouso, cor (L^* , a^* , e b^*), densidade da massa, densidade da unidade pelete, porcentagem de finos, índice de durabilidade do pelete (PDI), dureza, diâmetro geométrico médio (DGM) e desvio padrão geométrico das partículas (DPG), na mesma forma física que foi produzida.

A matéria seca das dietas foi determinada pesando aproximadamente dois gramas de amostra e colocando em estufa a 110°C, durante 12 horas, após este procedimento a amostra foi pesada novamente. Atividade de água foi medida usando o equipamento Aqualab® (Decagon Devices, Inc., Pullman, WA, USA).

Para taxa de absorção de água, amostras das rações de 5 g foram colocadas em um filtro de papel e imersas em um becker de 50 ml contendo 20 ml de água. O conteúdo foi agitado por 15 segundos (s) e permaneceu em repouso por mais 15 s. Posteriormente, as amostras de alimento eram removidas e deixadas escorrer durante um minuto, seguido por pesagem. A taxa de absorção de água foi calculada pela porcentagem de água retida.

O procedimento utilizado para medir o ângulo de repouso foi deixar a dieta fluir cuidadosamente através de um funil de raio de 1,5 cm, o qual foi fixado a 15 cm a partir da base. A dieta forma uma pilha em forma de cone na superfície, de forma que o ângulo de repouso (θ) foi determinado medindo a altura "h" e o raio "r" da base circular da pilha. A equação para calcular o ângulo de repouso foi $\tan^{-1}(h/r)$.

A cor das dietas foi determinada por um espectrofotômetro (medidor de modelo Chroma portátil CR-400, Konica Minolta Sensing, INC.) usando o espaço de cor $L^*a^*b^*$, onde L^* quantifica o brilho, a^* quantifica a tendência ao vermelho/verde e b^* quantifica tendência ao amarelo/azul. A análise foi realizada preenchendo uma pequena placa de vidro (diâmetro = 5 cm; altura = 1,5 cm), que foi colocada sob o espectrofotômetro em superfície branca.

A densidade da massa foi medida usando o método padrão hectolitro, por meio do preenchimento de um cilindro de metal (250 ml), o excesso era removido por deslizamento com uma placa de metal sobre da borda do cilindro. O peso do cilindro e o conteúdo foram registrados e a densidade da massa foi calculada (kg/m^3). A densidade da unidade dos peletes foi calculada dividindo-se a massa de 20 peletes por seu volume.

A porcentagem de finos foi determinada pela pesagem de 300g da dieta peletizada e peneiramento em peneiras de 2,0 e 4,0 mm (Tyler 9 e 5, respectivamente, Telastem peneiras para análises LTDA) para a dieta P4,75 e peneira de 2,0 mm para a dieta P2,5, por cerca de 30 segundos. A porcentagem de finos foi expressa em porcentagem de finos retidos na peneira em relação ao peso inicial da dieta.

O índice de durabilidade do pelete (PDI), porcentagem de peletes íntegros, foi avaliado usando equipamento de determinação de PDI. O equipamento de determinação de PDI consistiu em cinco caixas (30 cm de altura e 12,5 x 12,5 cm de base) rotativas. Aproximadamente 150 g dos peletes que foram retidos na peneira na determinação da porcentagem de finos (peneira de 4,0mm para a dieta P4,75 e peneira de 2,0mm para a dieta P2,5 - Tyler 5 e 9, respectivamente, Telastem peneiras para análises LTDA) foram testados nas caixas do equipamento de determinação de PDI girando a 50 rpm por 10 minutos. Após rotação, as amostras foram peneiradas (peneiras de 2,0 e 4,0 mm para a dieta P4,75 e peneira de 2,0 mm para a dieta P2,5)

por cerca de 30 segundos para remover finos e peletes quebrados. PDI foi expressa em percentagem. A dureza foi medida em 20 partículas peletizadas (1 cm de comprimento) utilizando um durometro 298 DGP (Nova Ética).

O diâmetro geométrico médio (DGM) e desvio padrão geométrico das partículas (DPG) foram determinados de acordo com o procedimento de Zanotto e Bellaver (1996) e usando o software GranuCalc (ZANOTTO et al., 2013).

Etapa I – Experimento de desempenho zootécnico:

A Etapa 1 foi repetida no tempo, sendo que foram utilizados 120 leitões em cada experimento, totalizando 240 leitões recém-desmamados (21 dias de idade em média), machos e fêmeas, os quais não tiveram acesso à ração na maternidade. Os animais foram pesados individualmente ao nascimento, alojamento (aos 21 dias), 33, 39 e 53 dias de vida. No primeiro experimento da etapa I foi retirado um animal por baia na segunda semana de estudo (aos 33 dias de idade dos leitões) para o ensaio de digestibilidade (Etapa II). Sendo assim, nas duas primeiras semanas do estudo foram utilizados quatro animais por baia e, na fase posterior, três animais por baia.

Os leitões foram alojados em duas salas de creche, cada sala com dimensões de 8 m x 12,40 m, contendo 16 baias de concreto de 3,75 m² por baia. Cada baia possuía uma divisória que a separava em dois compartimentos. No primeiro compartimento o piso era coberto com maravalha e os animais tinham acesso a um comedouro automático de alumínio, tipo cocho. No segundo compartimento, os animais tinham à disposição um bebedouro automático tipo chupeta com copo. Nesse último espaço, os animais ficavam livres para realizar suas necessidades fisiológicas (fezes e urina). O piso deste compartimento era parcialmente ripado, facilitando a limpeza do local. A ventilação das salas era realizada através de janelas localizadas na parte frontal e final das salas.

O delineamento experimental foi em blocos ao acaso, com seis tratamentos (tabela 2) e cinco repetições, totalizando 30 baias, repetido no tempo. As dietas experimentais foram ofertadas do desmame aos 39 dias de idade dos leitões. Dos 39 aos 53 dias de idade, todos os animais receberam uma dieta inicial farelada, independente do tratamento anterior, para avaliar o efeito residual dos tratamentos.

Semanalmente, foi determinado o ganho de peso, consumo de ração e conversão alimentar dos diferentes tratamentos.

Etapa II – Experimento de digestibilidade:

Foram utilizados 24 animais com 33 dias de idade, provenientes do primeiro experimento da Etapa I, os quais foram alojados individualmente em gaiolas metabólicas de suínos (1,21 m x 0,56 m x 0,85 m). A sala foi mantida climatizada com temperatura de aproximadamente 22°C. Os animais passaram por um período de cinco dias de adaptação e cinco dias de coleta de urina e fezes, para determinação da digestibilidade aparente da matéria seca (DAMS), coeficiente de digestibilidade aparente da energia bruta (CDAEB), energia digestível aparente na matéria seca (EDAMS), e coeficiente de digestibilidade aparente do extrato etéreo (CDAEE). A dieta utilizada nesta etapa foi a pré-inicial (tabela 1).

O óxido férrico (Fe_2O_3) foi utilizado como marcador fecal, a fim de determinar o início e o final do período de coleta de fezes e urina. As rações foram fornecidas às 8 h, sendo a quantidade total diária estabelecida com base no peso metabólico ($\text{PV}^{0,75}$). A quantidade de ração foi ajustada pelo consumo do animal de menor ingestão, observado durante o período de adaptação, permitindo a todos os animais o consumo de quantidades iguais de nutrientes por peso metabólico. As fezes foram coletadas diariamente após arraçoamento e acondicionadas em sacos de plástico mantidos em congelador (-10° C). As fezes foram descongeladas, homogeneizadas e secas em estufa de ventilação forçada à 55 °C até peso constante. Após secas, as fezes e as rações foram moídas à 1 mm e analisadas, segundo metodologia descrita por Silva (1990), quanto à matéria seca a 105°C (MS), extrato etéreo e energia bruta (EB), a qual foi realizada em bomba calorimétrica.

O delineamento experimental foi inteiramente ao acaso, com 4 tratamentos (F – dieta farelada; FC – dieta farelada condicionada a 60°C; P2.5 – dieta condicionada a 60°C e peletizada em matriz de 2,5 mm; e P4.75 – dieta condicionada a 60°C e peletizada em matriz de 4,75 mm) escolhidos na etapa anterior, com 6 repetições com 1 animal macho cada, totalizando 24 animais.

Análise estatística:

Foi utilizada estatística descritiva para caracterização do processamento. Para análise dos dados de desempenho e digestibilidade, os dados foram avaliados em termos de homogeneidade pelo teste de Bartlett, para posteriormente serem submetidos à análise de variância. As médias foram comparadas pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.

4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A produção de peletes de 4,75 mm foi mais eficiente do que a produção de peletes de 2,5 mm, visto que a quantidade de ração produzida por hora é maior e o consumo de energia elétrica por tonelada de ração produzida é menor (tabela 3).

TABELA 3 - PARÂMETROS DE PRODUÇÃO E EFICIÊNCIA DO PROCESSO DE PELETIZAÇÃO DE PELETES DE 2,5 E 4,75 MM DE DIÂMETRO

	P2,5	P4,75
Rotação do alimentador, rpm	12,9	25,2
Produção, kg/h	955	1652
Corrente, A	36,4±2,2	23,2±0,8
Consumo de energia elétrica, kWh	23,9	15,3
Eficiência de produção, kWh/ton	25,06	9,21
Temperatura do pelete quente, °C	64,6±0,7	71,1±0,4
Temperatura de ensaque, °C	36,4±3,1	45,7±0,6

Pode-se observar na tabela 4 que houve redução no percentual de matéria seca após 25 dias de armazenamento da ração, decorrente da absorção da umidade ambiente pela ração. Essa diferença (Δ) no percentual de matéria seca e a taxa de absorção de água foram superiores na ração farelada e nas rações trituradas do que nas rações peletizadas, provavelmente pela maior superfície de contato para absorção de umidade das primeiras. Outra possibilidade seria o fato da ração farelada ser produzida seca, enquanto a peletizada sofre um processo de aplicação de vapor quente, com conseqüente aumento de umidade, tornando-a menos sensível à absorção de umidade que a ração farelada.

TABELA 4 - DESCRIÇÃO FÍSICA DAS DIETAS E DOS PELETES

Item	Tratamentos ¹					
	F	FC	P2,5	P2,5T	P4,75	P4.75T
Matéria seca (%) ^a	90,04	87,89	88,97	89,51	88,08	88,47
Matéria seca aos 25 dias de armazenamento (%) ^a	88,14	86,48	87,92	88,03	87,00	87,08
Δ da Matéria Seca	1,9	1,41	1,05	1,48	1,08	1,39
Atividade de água (%) ^a	0,643	0,702	0,663	0,655	0,697	0,69
Taxa de absorção de água (%) ^a	80,9	78,7	53,5	106,0	44,9	96,6
Ângulo de Repouso (°) ^b	30	21	16,5	17	18,5	19
Cor ^b						
L*	65,6	62,67	51,07	55,6	46,97	60,39
a*	0,35	0,78	0,24	0,38	0,38	0,69
b*	39,55	40,3	28,57	31,8	28	36,14
Densidade da Massa(kg/m ³) ^b	714,47	647,43	592,48	628,67	584,73	613,05
Densidade da Unidade do Pelete(kg/m ³) ^c			1093,27		1060,97	
Finos (%) ^a			1,86 ^d		3,86 ^d /7,80 ^e	
PDI (%) ^a			99,19 ^d		96,62 ^d /95,43 ^e	
Dureza(kgf) ^c			6,7		4,51	
DGM(μm)/DPG ^a	537/2,42	673/2,29		1402/2,24		1129/2,31

^aduplicata; ^bquintuplicata; ^cvinte vezes; ^dtela 2 mm; ^etela 4 mm.

¹F = Dieta farelada; FC = Dieta farelada condicionada a 60°C; P2.5 = Dieta condicionada a 60°C e peletizada em matriz de 2,4 mm; P2.5T = Dieta condicionada a 60°C, peletizada em matriz de 2,4 mm e triturada; P4.75 = Dieta condicionada a 60°C e peletizada em matriz de 4,75 mm; P4.75T = Dieta condicionada a 60°C, peletizada em matriz de 4.75 mm e triturada.

Verifica-se que a taxa de absorção de água dobra de valor na ração peletizada/triturada em comparação à ração apenas peletizada. Isso ocorre pela menor superfície de absorção da ração peletizada, devido a formação do pelete após o processamento, que dificulta a absorção de umidade, mas que rompe-se na trituração.

A ração F apresentou maior ângulo de repouso e a ração P2,5 menor ângulo de repouso. Quanto menor é o ângulo de repouso que a ração apresenta maior é a fluidez no transporte e fornecimento (ROSENTRATER, 2006), o que contribui para redução no desperdício de ração pelos animais.

É interessante observar que a peletização reduziu a densidade da massa em comparação à ração farelada. Diversos autores (SKOCH et al., 1983a; BEHNKE, 1994;

LEWIS et al., 2015) citam o oposto como sendo uma das principais vantagens da peletização - o aumento da densidade da massa - o que significaria uma otimização na quantidade de ração que pode ser armazenada e/ou transportada num mesmo espaço em comparação à ração farelada. Essa diferença pode ser decorrente da utilização de diferentes ingredientes na composição da ração. Muitos estudos utilizam trigo e cevada na formulação da ração de suínos, diferente do presente estudo, no qual a ração é composta basicamente por milho e soja. Provavelmente, o trigo e a cevada, por serem ingredientes mais volumosos e menos densos, permitam uma maior compactação no processo de peletização, o que aumentaria a densidade da massa.

Pode-se observar que o índice de durabilidade do pelete (PDI) e a dureza do pelete foram maiores na ração P2,5 do que na ração P4,75, resultados similares aos obtidos por Chae et al. (1998), que também observaram que peletes de menor diâmetro apresentavam maior PDI e dureza. Quanto menor o PDI e a dureza dos peletes, maior será o percentual de finos, o que pode ser confirmado neste estudo, visto que a ração P4,75 apresentou maior percentual de finos que a ração P2,5. Estudos demonstram que quanto maior for o percentual de finos na ração, pior será o desempenho e/ou conversão alimentar dos suínos (STARK et al., 1993). No entanto, não foram observadas diferenças significativas para os parâmetros de desempenho entre as rações P2,5 e P4,75 (tabela 5). Além disso, a presença de finos pode resultar em desperdício de ração, rejeição pelos animais e aumento do manejo de alimentadores (WONDRA et al., 1995; BEHNKE, 2001).

TABELA 5 - DESEMPENHO ZOTÉCNICO DE LEITÕES ALIMENTADOS COM RAÇÃO FARELADA (F), FARELADA CONDICIONADA (FC), PELETIZADA A 2,5 MM (P2,5), PELETIZADA A 2,5 MM E TRITURADA (P2,5T), PELETIZADA A 4,75 MM (P4,75) E PELETIZADA A 4,75 MM E TRITURADA (P4,75T) (MÉDIAS ± ERRO PADRÃO)

Parâmetros ¹	Tratamento						P
	F	FC	P2,5	P2,5T	P4,75	P4,75T	
PN	1.57±0.06	1.61±0.06	1.67±0.06	1.56±0.06	1.68±0.06	1.71±0.07	0,09
PD	7.18±0.31	7.17±0.30	7.20±0.29	7.19±0.29	7.19±0.31	7.17±0.31	0.94
CRD / MN	349±18.3	340±17.9	336±21.5	342±26.5	358±12.9	343±16.9	0.91
CRD / MS	311±17.1	294±15.7	297±19.2	302±23.6	312±11.3	300±14.9	0.87
GPD	266±23.9	232±22.3	287±25.3	275±37.3	277±23.4	268±22.5	0.23
CA / MN	1.48±0.04 ^{ab}	1.56±0.04 ^a	1.32±0.03 ^c	1.42±0.07 ^{abc}	1.41±0.04 ^{bc}	1.44±0.04 ^{abc}	<0.01
CA / MS	1.31±0.03 ^a	1.36±0.04 ^a	1.17±0.02 ^b	1.25±0.06 ^{ab}	1.23±0.04 ^{ab}	1.26±0.04 ^{ab}	<0.01
P 39	11.97±0.53 ^{ab}	11.34±0.44 ^b	12.36±0.63 ^a	12.15±0.73 ^a	12.18±0.40 ^a	12.00±0.52 ^{ab}	0.04
Efeito Residual (Dieta Farelada)							
CRD	1018±0.03	958±0.02	1020±0.04	1005±0.05	1012±0.02	1022±0.05	0.68
GPD	653±21.5	626±15.9	645±30.4	633±24.4	638±14.8	652±29.6	0.89
CA	1.56±0.03	1.53±0.02	1.58±0.03	1.58±0.03	1.59±0.03	1.57±0.03	0.63
P 53	21.11±0.70	20.12±0.54	21.40±0.93	21.02±0.99	21.11±0.51	21.12±0.81	0.48

^{a-c} Médias na linha seguidas de letras minúsculas distintas diferem entre si pelo teste de Tukey (P<0,05)

¹PN: Peso ao nascimento; PD: Peso ao desmame; CRD: Consumo de ração diário; GPD: Ganho de peso diário; CA: Conversão alimentar; MN: matéria natural; MS: matéria seca; P 39: Peso aos 39 dias de idade; P 53: Peso aos 53 dias de idade.

Matéria seca ração: F - 88.96%; FC - 86.66%; P2,5 - 88.26%; P2,5T - 88.34%; P4,75 - 87.17%; e P4,75T - 87.40%.

Conforme pode ser observado na tabela 5, não foram observadas diferenças estatísticas significativas para os parâmetros de ganho de peso diário (GPD) e consumo de ração diário (CRD) no período de 21 a 39 dias de idade dos leitões. No entanto, é possível observar nesta tabela que a peletização da ração promoveu redução nos valores de conversão alimentar (CA), sendo que a ração P2,5 apresentou a melhor CA (tabela 5). Os maiores valores de CA foram observados nas rações F e FC. De acordo com alguns autores, leitões alimentados com dietas peletizadas apresentam maior ganho de peso diário (HANCOCK et al., 1994; LAITAT et al., 1999; HANCOCK; BEHNKE, 2001; OHH et al., 2002; XING et al., 2004) e melhor CA (JENSEN; BECKER, 1965; PATTERSON, 1983; HANCOCK et al., 1994; SAWYER et al., 1999; HANCOCK; BEHNKE, 2001; OHH et al., 2002; XING et al., 2004; SALA; DELIA, 2012) do que leitões alimentados com dietas fareladas. A melhora no desempenho de suínos alimentados com dietas peletizadas ao invés de dietas fareladas pode ser resultado de melhor digestibilidade de nutrientes (MEDEL et al., 2004; XING et al., 2004), maior palatabilidade (SKOTCH et al., 1983a,b; BEHNKE, 1994; CHAE; HAN, 1998; SOLÀ-ORIOL et al., 2009), destruição de organismos patogênicos (SKOCH et al., 1983b,

BEHNKE, 1994), modificação na estrutura do amido e proteína (SKOCH et al., 1983b, BEHNKE, 1994) e tempo reduzido para consumir a dieta (BEHNKE, 1994; LAITAT et al., 1999). No entanto, de acordo com Wondra et al. (1995), Hancock e Behnke (2001) e Medel et al. (2004), é reconhecido o fato de que o processamento de dietas para leitões traz mais benefícios em termos de redução de desperdício do que em melhoria do desempenho zootécnico.

Surek (2012) obteve melhora na CA de leitões na fase de creche alimentados com ração peletizada em comparação à ração farelada, e atribuiu este resultado ao maior desperdício de ração farelada e ao aumento na energia digestível da dieta peletizada. No entanto, no presente estudo, não houve desperdício visível de alimento que pudesse ser mensurado, em função do modelo de cocho utilizado ser planejado para evitar desperdício, demonstrando que a melhora na conversão alimentar dos animais alimentados com dieta peletizada não foi decorrente do menor desperdício, e sim do processamento diferenciado, que influenciou positivamente na digestibilidade da dieta (tabela 6). Traylor et al. (1996), Medel et al. (2004) e Neta (2015) verificaram que a peletização proporcionou melhora na conversão alimentar de leitões na fase de creche, mas não observaram diferença em relação ao consumo ração e ganho de peso diário, resultado similar ao obtido no presente trabalho. No entanto, Costa et al. (2006) não encontraram efeitos da peletização sobre o consumo de ração, ganho de peso e conversão alimentar de leitões na fase de creche.

Zhu et al. (2010), comparando o fornecimento de ração peletizada e farelada para leitões na fase de creche, verificaram que a peletização da ração melhorou significativamente o GPD e a CA, mas não foram observadas diferenças para o CRD, resultado similar ao observado no presente estudo. Como não houve efeito da peletização no CRD, os autores atribuíram a melhora do GDP e da CA à maior digestibilidade da maioria dos nutrientes e energia na dieta peletizada.

Existem poucos relatos na literatura sobre o efeito do tamanho do pelete no desempenho dos suínos. De acordo com Dong e Pluske (2007), peletes de menor tamanho podem resultar em melhor desempenho de leitões desmamados em comparação com peletes de maior tamanho. Entretanto, no presente estudo, não foi encontrada diferença significativa nos parâmetros de desempenho investigados em

função do tamanho do pelete (2,5 vs. 4,75 mm). Neta (2015), comparando o desempenho de suínos de creche (21 a 73 dias de idade) alimentados com peletes de 2,2 mm ou 4,0 mm, também não encontrou diferença em CRD, GPD e CA. Este resultado corrobora os de Traylor et al. (1996) e Edge et al. (2005), que também não observaram efeito do tamanho de pelete sobre o desempenho de leitões na fase de creche. Embora não tenha havido diferença significativa, a CA foi 4,8% menor para os animais alimentados com a ração P2,5 em comparação à P4,75, o que pode ser devido ao menor percentual de finos da ração P2,5 em relação à ração P4,75 (tabela 4). Chae et al. (1998) realizaram estudo comparando a utilização de peletes de 4,76 e 6,8 mm de diâmetro para suínos na fase de crescimento e terminação. Não foram encontradas diferenças significativas para o GPD e CRD, mas os suínos alimentados com peletes menores apresentaram melhor CA que os alimentados com peletes maiores, resultado similar ao observado no presente estudo.

Lavorel et al. (1982) avaliaram dietas peletizadas com 2,5, 3,0 e 5,0 mm de diâmetro de pelete e observaram que, durante as duas semanas pós-desmame, leitões que receberam peletes de 2,5 mm obtiveram melhor taxa de crescimento em relação aos de 5,0 mm. Porém, nas duas semanas seguintes (35 a 48 dias de idade) não houve diferença. Patridge (1989) observou benefícios de peletes de menor diâmetro (2,4 mm) sobre o consumo de ração e ganho de peso de leitões desmamados, em relação à peletes maiores (3,2 mm) e ração peletizada/triturada.

Não foram observados benefícios na peletização seguida de trituração da ração, visto que os resultados de desempenho dos animais que ingeriram ração peletizada/ triturada não diferiram dos resultados dos animais que ingeriram ração farelada e peletizada (tabela 5). Este resultado corrobora com Neta (2015), que não detectou diferença no desempenho de suínos de creche (21 a 73 dias) alimentados com dietas peletizadas / trituradas em comparação aos suínos alimentados com as dietas farelas e peletizadas somente. Além disso, a trituração da ração aumenta a quantidade de finos, o que pode prejudicar o desempenho dos animais, como já foi discutido anteriormente.

Na tabela 5, ao verificar o efeito residual, quando todos animais receberam dieta farelada, observou-se tendência de aumento da CA dos animais que receberam

dieta peletizada no período anterior em comparação aos animais que receberam ração farelada e farelada condicionada. Uma provável explicação seria a mudança na forma física da ração, que pode ter proporcionado menor aceitação inicial da ração farelada pelos leitões, prejudicando a eficiência alimentar destes em comparação aos leitões já adaptados à ração farelada. Outra explicação seria um efeito compensatório dos animais que haviam recebido ração farelada e farelada condicionada, visto que os mesmos haviam apresentado pior CA no período anterior, e podem ter fisiologicamente compensado no período posterior.

Não foram observadas diferenças significativas nos resultados de DAMS, CDAEB e EDAMS de acordo com o processamento e forma física da ração (tabela 6).

TABELA 6 - DIGESTIBILIDADE APARENTE DA MATÉRIA SECA (DAMS), COEFICIENTE DE DIGESTIBILIDADE APARENTE DA ENERGIA BRUTA (CDAEB), ENERGIA DIGESTÍVEL APARENTE NA MATÉRIA SECA (EDAMS), E COEFICIENTE DE DIGESTIBILIDADE APARENTE DO EXTRATO ETÉREO (CDAEE) DAS RAÇÕES FARELADA (F), FARELADA CONDICIONADA (FC), PELETIZADA A 2,5 MM (P2,5) E PELETIZADA A 4,75 MM (P4,75)

	F	FC	P2,5	P4,75	P
DAMS (g/kg)	868,8±6.0	854,4±4.9	850,3±7.4	862,5±6.6	0,254
CDAEB (g/kg)	864,9±5.3	860,6±5.1	868,7±6.9	863,1±7.4	0,794
EDAMS (kcal/kg)	3906±23	3903±23	3966±31	3929±33	0,214
CDAEE (g/kg)	738,9±16 ^b	738,1±9 ^b	802,9±26 ^a	801,9±17 ^a	0,042

^{a-b}Médias na coluna seguidas de letras minúsculas distintas diferem entre si pelo teste de Tukey (P<0,05)

Esperava-se que a DAMS, o CDAEB e a EDAMS fossem superiores nas rações peletizadas em comparação à ração farelada, visto que diversos autores afirmam que a peletização de dietas baseadas em milho e soja aumenta a energia e digestibilidade da maioria dos nutrientes (WONDRA et al., 1995; NOBLET; CHAMPION, 2003; NOBLET; JAGUELIN, 2008; SUREK, 2012).

Segundo Jensen e Becker (1965), o processo de peletização gelatiniza o amido e o torna mais suscetível a digestão enzimática, melhorando assim o desempenho dos animais. Zhu et al. (2010) obtiveram maior digestibilidade da matéria seca, proteína, energia e gordura pela peletização, concordando com relatos de Noblet e Champion (2003), Xing et al. (2004) e Noblet e Jaguelin (2008), utilizando dietas a base de milho e soja.

Já o CDAEE foi superior nos suínos alimentados com dietas peletizadas em comparação às fareladas (P≤0,05). Estes dados estão de acordo com os obtidos por

Zhu et al. (2010), visto que os autores obtiveram digestibilidade do extrato etéreo de 81,84% para a ração farelada e 88,74% para a ração peletizada, ou seja, um aumento de aproximadamente 7% na digestibilidade do extrato etéreo, diferença similar à obtida no presente estudo. Le Gall et al. (2009) descobriram que a peletização melhorou moderadamente a digestibilidade da energia e da matéria orgânica (+ 1,5% e + 1,0%, respectivamente, $P < 0,05$) em relação à maior digestibilidade da gordura (+ 25%).

A melhora da digestibilidade nas rações peletizadas pode estar relacionada com a maior disponibilidade do óleo intracelular do milho, em razão de uma abrasividade maior durante o processo de peletização, levando a um melhor aproveitamento deste nutriente (GONZALEZ-ESQUERRA; LEESON, 2000). Resultados similares também foram observados em frangos de corte, onde aves alimentadas com as rações peletizadas apresentam melhor digestibilidade do extrato etéreo do que aves alimentadas com ração farelada (ZELENKA, 2003; LARA et al., 2013).

Sendo assim, como não houve efeito da forma física da ração sobre o CRD, a melhoria na CA dos animais que receberam dieta peletizada (P2,5) pode ser atribuída ao processamento da dieta, que proporcionou maior digestibilidade do extrato etéreo (tabela 6). Como não foram observadas diferenças de desempenho dos suínos alimentados com peletes de 2,5 e 4,75 mm (tabela 5), pode-se supor que a produção de peletes de 4,75 mm apresente melhor custo-benefício em função da melhor eficiência de produção (tabela 3).

4.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não foram observados efeitos do processamento e forma física da ração para os parâmetros de ganho de peso e consumo diários de ração em leitões de 21 a 39 dias de idade. A peletização a 2,5 mm proporcionou melhor conversão alimentar em comparação às dietas farelada e farelada condicionada, o que pode ser atribuído ao maior coeficiente de digestibilidade do extrato etéreo das dietas peletizadas. Não foi observado efeito do tamanho do pelete sobre os parâmetros de desempenho avaliados. A produção de peletes de 4,75 mm apresentou maior eficiência de produção.

REFERÊNCIAS

- BEHNKE, K. C. Factors affecting pellet quality. In: Maryland Nutrition Conference, 1994, College Park. **Anais...** College Park: Department of Poultry Science and Animal Science, College of Agriculture, University of Maryland, 1994.
- BEHNKE, K. C. Processing factors influencing pellet quality. **Animal Feed Science And Technology**, Amsterdam, v. 5, n. 4, p. 19-22, 2001.
- CHAE, B. J.; HAN, IN K. Processing effects of feeds in swine: Review. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 11, n. 5, p. 597-607, 1998.
- CHAE, B. J.; KANG, H. I.; HAN, I. K.; CHO, W. T.; KIM, J. H.; CHUNG, Y. K.; SHIM, M. S. The effects of corn particle size and pellet size on growth and carcass traits in growing-finishing pigs. **Korean Journal of Animal Nutrition & Feedstuffs**, v. 22, p. 81-86, 1998.
- COSTA, E. R.; SILVA, L. P. G.; SILVA, J. H. V.; CARVALHO, L. E.; CARVALHO, M. X. C. 2006. Desempenho de leitões alimentados com diversas formas físicas da ração. **Ciência Animal Brasileira**, v. 7, n.3, p. 241-247, 2006.
- DONG, G. Z.; PLUSKE, J. R. The low feed intake in newly-weaned pigs: Problems and possible solutions. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 20, n. 3, p. 440-452, 2007.
- EDGE, H. L.; DALBY, J. A.; ROWLINSON, P.; VARLEY, M. A. The effect of pellet diameter on the performance of young pigs. **Livestock Production Science**, v. 97, n.2-3, p. 203-209, 2005.
- GONZALES-ESQUERRA, R.; LEESON, S. Studies on the metabolizable energy content of ground full-fat flaxseed fed in mash, pellet and crumbled diets assayed with birds of different ages. **Poultry Science**, v. 79, n.11, p. 1603-1607, 2000.
- HANCOCK, J. D.; TRAYLOR, S. L.; HINES, R. H. Effect of diet form and fines in pelleted diets on growth performance of nursery pigs. **Journal of Animal Science**, v. 77, n. 1, p. 214, 1994.
- HANCOCK, J. D.; BEHNKE, K. C. Use of ingredient and diet processing Technologies (grinding, mixing, pelleting, and extruding) to produce quality feeds for pigs. Chapter 21. In: **Swine Nutrition**, A.J. LEWIS and L.L. SOUTHERN, Eds., CRC Press LLC, Boca Raton, FL. pp. 469-497, 2001.
- JENSEN, A. H.; BECKER, D. E. Effect of pelleting diets and dietary components on the performance of young pigs. **Journal of Animal Science**, v. 24, p. 392-397, 1965.

KIL, D. Y.; STEIN, H. H. Invited Review: Management and feeding strategies to ameliorate the impact of removing antibiotic growth promoters from diets fed to weanling pigs. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 90, p. 447-460, 2010.

LAITAT, M.; VANDENHEEDE, M.; DESIRON, A.; CANART, B.; NICKS, B. Comparison of performance, water intake and feeding behaviour of weaned pigs given either pellets or meal. **Animal Science**, v. 69, p. 491-499, 1999.

LARA, L. J. C.; CAMPOS, W. E.; BAIÃO, N. C.; LANA, A. M. Q.; CANÇADO, S. V.; ROCHA, J. S. R.; POMPEU, M. A.; BARBOSA, V. M. Efeitos da forma física da ração e da linhagem de frangos de corte sobre a digestibilidade dos nutrientes e determinação de energia líquida. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, n. 6, p. 1849-1857, 2013.

LAVOREL, O.; FEKETE, J.; LEUILLET, M. A comparative study concerning the utilization of pellets of different diameters by the weaned piglet. **Annales de zootechnie**, INRA/EDP Sciences, v. 31, n.3, p. 338-339, 1982.

LE GALL, M.; WARPECHOWSKI, M.; JAGUELIN-PEYRAUD, Y.; NOBLET, J. Influence of dietary fibre level and pelleting on the digestibility of energy and nutrients in growing pigs and adult sows. **Animal: an international journal of animal bioscience**, v. 3, n. 3, p. 352–359, 2009.

LEWIS, L. L.; STARK, C. R.; FAHRENHOLZ, A. C.; GONCALVES, M. A. D.; DEROUCHÉY, J. M.; JONES, C. K. Effects of pelleting conditioner retention time on nursery pig growth performance. **Journal of Animal Science**, v. 93, n. 3, p. 1098–1102, 2015.

MEDEL, P.; LATORRE, M. A.; DE BLAS, C.; LÁZARO, R.; MATEOS, G. G., Heat processing of cereals in mash or pellet diets for young pigs. **Animal Feed Science and Technology**, v. 113, n. 1-4, p. 127–140, 2004.

NETA, C. S. S. **Granulometria e processamento de dietas para leitões dos 23 aos 71 dias de idade**. 47 f. 2015. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) – Escola de Veterinária. Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Belo Horizonte, Minas Gerais. 2015.

NOBLET, J.; CHAMPION, M. Effect of pelleting and body weight on digestibility of energy and fat of two corns in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 81, n.1, p. 140, 2003.

NOBLET, J.; JAGUELIN, Y. Effect of pelleting and fat content on energy value of corn in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 86, p. 574, 2008.

OHH, S. H.; HAN, K. N.; CHAE, B. J.; HAN, IN K.; ACDA, S. P. Effects of feed processing methods on growth performance and ileal digestibility of amino acids in

young pigs. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 15, n. 12, p. 1765-1772, 2002.

PATRIDGE, I. G. Alternative feeding strategies for weaner pigs. In: Manipulation of Pig Production (Eds. BARNETT, J.L.; HENNESSY N.D.D.P.), 1989, Vitoria. **Anais...** Manipulation of Pig Production, Vitoria: Australian Pig Science Association, p.160-169, 1989.

PATTERSON, D. C. The response of pigs weaned at 12 to 19 days of age to different physical forms of a dry diet given ad libitum. **Animal Production**, v. 36, p. 524, 1983.

ROSENTRATER, K. A. Understanding Distiller's grain Storage, Handling, and Flowability Challenges. **Distiller's Grains Quarterly**, v.1, p. 18-21, 2006.

SALA, F.; DELIA, E. The effect of pellet feed on the performance and nutrient's digestibility of weaned piglets. **Albanian Journal of Agricultural Sciences**, v. 4, p. 275-278, 2012.

SAWYER, J. T.; WOODWORTH, J. C.; O'QUINN, P. R., NELSSSEN, J. L.; TOKACH, M. D.; GOODBAND, R. D.; DRITZ, S. S. Effects of diet processing method on growth performance of segregated early-weaned pigs. **Kansas State University Swine Day report**. Kansas State University, Manhattan, KS, 1999. Disponível em: <<http://www.ksre.ksu.edu/library/lvstk2/srp841.pdf>> Acesso em: 15 de fev. 2016.

SILVA, D. J. **Análise de alimentos** (Métodos químicos e biológicos). Viçosa, MG, Brazil: Universidade Federal de Viçosa, 1990.

SKOCH, E. R.; BINDER, S. F.; DEYOE, C. W.; ALLEE, G. L.; BEHNKE, K. C. Effects of pelleting conditions on performance of pigs fed a corn-soybean meal diet. **Journal of Animal Science**, v. 57, p. 922, 1983a.

SKOCH, E. R.; BINDER, S. F.; DEYOE, C. W.; ALLEE, G. L.; BEHNKE, K. C. Effects of steam pelleting conditions and extrusion cooking on a swine diet containing wheat middlings. **Journal of Animal Science**, v. 57, p. 929-935, 1983b.

SOLÀ-ORIOI, D.; ROURA, E.; TORRALLARDONA, D. Feed preference in pigs: Effect of cereal sources at different inclusion rate. **Journal of Animal Science**, v. 87, n. 2, p.562-270, 2009.

STARK, C.R., BEHNKE, K.C., HANCOCK, J.G., HINES, R.H., 1993. **Pellet quality affects growth performance of nursery and finishing pigs**. Tese. Kansas State University, Manhattan, KS, 1993.

STEIDINGER, M. U.; GOODBAND, R. D.; TOKACH, M. D.; DRITZ, S. S.; NELSSSEN, J. L.; MCKINNEY, L. J.; BORG, B. S.; CAMPBELL, J. M. Effects of pelleting and pellet conditioning temperatures on weanling pig performance. **Journal of Animal Science**, v. 78, n. 12, p. 3014–3018, 2000.

SUREK, D. **Peletização de dietas pré-iniciais para leitões desmamados**. 49 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias do Setor de Ciências Agrárias. Universidade Federal do Paraná – UFPR, Curitiba, Paraná, 2012.

TRAYLOR, S. L.; BEHNKE, K. C.; HANCOCK, J. D.; SORRELL, P.; HIPES, R. H. Effects of pellet size on growth performance in nursery and finishing pigs. **Journal of Animal Science**, v. 74, p. 67, 1996.

WONDRA, K. J.; HANCOCK, J. D.; BEHNKE, K. C.; HINES, R. H.; STARK, C. R. Effects of particle size and pelleting on growth performance, nutrient digestibility, and stomach morphology in finishing pigs. **Journal of Animal Science**, v. 73, n.3, p. 757-763, 1995.

XING, J. J.; VAN HEUGTEN, E.; LI, D. F.; TOUCHETTE, K. J.; COALSON, J. A.; ODGAARD, R. L.; ODLE, J. Effects of emulsification, fat encapsulation, and pelleting on weanling pig performance and nutrient digestibility. **Journal of Animal Science**, v. 82, p. 2601-2609, 2004.

ZANOTTO, D. L.; BELLAVER, C. **Método de determinação da granulometria de ingredientes para uso de rações de suínos e Aves**. Concórdia, Santa Catarina, Brasil: Embrapa-CNPISA, 1996.

ZANOTTO, D. L.; KRABBE, E. L.; ALBINO, J. J.; CARDOSO, L. S. **Granucalc: software de granulometria**. Embrapa Suínos e Aves, Concórdia, Santa Catarina, Brasil, 2013.

ZELENKA, J. Effect of pelleting on digestibility and metabolizable energy values of poultry diet. **Journal of Animal Science**, v. 48, p. 239-242, 2003.

ZHU, Z.; HINSON, R. B.; MA, L.; LI, D.; ALLEE, G. L. Growth Performance of Nursery Pigs Fed 30% Distillers Dried Grain with Solubles (DDGS) and the Effects of Pelleting on Performance and Nutrient Digestibility. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 23, p. 792-798, 2010.

CAPÍTULO 5

EFEITO DO PROCESSAMENTO E FORMA FÍSICA DA DIETA SOBRE A PREFERÊNCIA ALIMENTAR DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE

5 EFEITO DO PROCESSAMENTO E FORMA FÍSICA DA DIETA SOBRE A PREFERÊNCIA ALIMENTAR DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE

Effects of processing and the physical form of diets on food preference of nursery piglets

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do processamento e forma física da dieta sobre a preferência alimentar de leitões desmamados. Foram realizados quatro experimentos, com seis leitões desmamados (21 dias de idade) cada, totalizando 24 leitões. No primeiro experimento havia dois comedouros em cada gaiola e foi realizada a comparação entre as dietas P2.5 (dieta peletizada 60°C/ matriz 2,5 mm) e P4,75T (dieta peletizada 60°C/ matriz 4,75 mm e triturada), no segundo experimento foi realizada a comparação entre as dietas F (dieta farelada) e FC (dieta farelada condicionada 60°C), no terceiro experimento havia três comedouros em cada gaiola e foi realizada a comparação entre as dietas F, P2,5 e P4,75 (dieta peletizada 60°C/ matriz 4,75 mm), e no quarto experimento foi realizada a comparação entre as dietas F, P4,75 e P4,75T. Os animais foram avaliados durante 5 dias. Em cada gaiola, o consumo da dieta por comedouro foi mensurado diariamente. A preferência foi mensurada como o consumo médio diário de cada dieta ofertada e também expressa em percentual do total de ração consumida. A primeira escolha foi determinada com base na primeira dieta consumida pela gaiola. Nos resultados do consumo de ração diário do primeiro e segundo experimentos, não foram observadas diferenças significativas para as comparações P2,5 x P4,75T e F x FC. No terceiro experimento, foi verificado maior consumo da dieta P2,5 em relação à dieta P4,75, mas o consumo da dieta F não apresentou diferença em relação às dietas P2.5 e P4,75. No quarto experimento, foi verificado maior consumo da dieta P4,75T em relação às dietas F e P4,75, não havendo diferença entre as últimas. Na avaliação de primeira escolha do primeiro experimento, 93% dos leitões preferiram a dieta P2.5 e 7% a dieta P4,75T. No segundo experimento, 80% dos leitões preferiram a dieta FC e 20% a dieta F. No terceiro experimento, 80% dos leitões preferiram a dieta P2,5, 20% a dieta P4,75 e 0% a dieta F. No quarto experimento, 67% preferiram a dieta P4,75, 33% a dieta P4,75T e 0% a dieta F. Os resultados demonstraram que o processamento e a forma física da dieta influenciam a preferência alimentar de leitões desmamados. Leitões desmamados preferem dietas submetidas a algum tipo de processamento em comparação à dieta farelada simples, bem como preferem dietas peletizadas à fareladas, peletes de 2,5 mm em comparação à peletes de 4,75mm (intactos ou triturados), e peletes de 4,75 mm triturados em comparação à peletes de 4,75 mm intactos. No entanto, a preferência pela dieta peletizada não se refletiu em maior consumo, provavelmente por fatores pós-ingestivos, como mecanismos de retroalimentação.

Palavras-chave: Alimentação. Desmame. Pelete. Suínos

ABSTRACT

The aim of this study was to assess the influence of various diet processing methods and physical forms on the feeding preference of weaned piglets. Four experiments were carried out, with six weaned piglets (21 days old) each, totaling 24 piglets. In the first experiment there were two feeders in each cage and a comparison was made between the diets P2.5 (diet pelleted at 60°C/ matrix 2.5 mm) and P4.75C (diet pelleted at 60°C/ matrix 4.75 mm and crumbled), in the second experiment the comparison was made between the diets M (mash diet) and CM (mash diet conditioned at 60°C), in the third experiment there were three feeders in each cage and the comparison was made between M, P2.5 and P4.75 diets (diet pelleted at 60°C/ matrix 4.75 mm), and in the fourth experiment the comparison was made between the M, P4.75 and P4.75C diets. The animals were evaluated for 5 days. In each cage, diet consumption per feeder was measured daily. The preference was measured as the average daily consumption of each diet offered and also expressed as a percentage of the total ration consumed. The first choice was determined based on the first diet consumed by the cage. In the results of the average daily consumption of the first and second experiments, no significant differences were observed for the comparisons P2.5 x P4.75C and M x CM. In the third experiment, higher feed intake of diet P2.5 was observed in relation to diet P4.75, but consumption of diet F did not present difference in relation to diets P2.5 and P4.75. In the fourth experiment, higher consumption of the diet P4.75C was verified in relation to the M and P4.75 diets, with no difference between the latter. In the first choice evaluation of the first experiment, 93% of the piglets preferred the P2.5 diet and 7% the P4.75C diet. In the second experiment, 80% of the piglets preferred the CM diet and 20% the M diet. In the third experiment, 80% of the piglets preferred the P2.5 diet, 20% the P4.75 diet and 0% the M diet. In the fourth experiment, 67% preferred the diet P4.75, 33% the diet P4.75C and 0% the M diet. The results showed that the processing and the physical form of the diet influence the feeding preference of weaned piglets. Weaned piglets prefer diets subjected to some sort of processing compared to simple mash diet, as well as prefer pelleted diets to mash diets, 2.5 mm pellets compared to 4.75 mm pellets (intact or crumbled), and crumbled pellets of 4.75 mm compared to intact pellets of 4.75 mm. However, the preference for the pelleted diet was not reflected in higher consumption, probably due to post ingestive factors, such as feedback mechanisms.

Key-words: Feeding. Pellet. Swine. Weaning.

5.1 INTRODUÇÃO

O consumo de ração é um dos fatores mais limitantes na produção animal. Em suínos, o consumo de ração pode se tornar limitante em várias circunstâncias relevantes para as práticas de criação normais. Por exemplo, leitões desmamados

passam por um período de estresse (LALLÉS et al., 2007) que deprime o consumo de ração parcialmente, o que é causado por uma transição do leite da porca a uma ração seca (ROURA, 2006). Essa transição alimentar é muitas vezes uma fase estressante e de queda de desempenho. Tem sido descrito que alguns animais podem levar até 36 horas para se iniciar a alimentação (BROOKS et al., 2001; BRUININKS et al., 2001). Inicialmente, os leitões têm que identificar a ração fornecida como fonte de alimento. Uma vez que a ração é identificada como fonte de alimento, a ingestão de alimentos é limitada pela palatabilidade. Durante este período, palatabilidade inclui principalmente sabor, mas pode também ser influenciada pela textura e propriedades físicas do alimento fornecido aos animais (FREDERICK; VAN HEUGTEN, 2003).

O consumo de alimentos obedece a fatores intrínsecos e extrínsecos ao animal (BERNARDIS; BELLINGER, 1996). O primeiro engloba reações bioquímicas e neuroendócrinas, e concentração de nutrientes no sangue, agindo sobre o sistema nervoso (hipotálamo), promovendo fome (hipotálamo lateral) ou saciedade (hipotálamo ventro-medial). Desta forma, o hipotálamo exerce influência na seleção de alimentos tanto para dietas com alto conteúdo proteico e energético, ou desbalanceadas de aminoácidos, quanto para características relacionadas ao alimento, como textura, consistência, olfato e paladar. O segundo inclui características ligadas à dieta, que variam desde ingredientes utilizados na fabricação dos alimentos, o processamento aplicado, até a qualidade do produto final. Em suínos, fatores como a temperatura ambiente, estado imunológico, densidade de ocupação, sexo, textura do alimento e a forma física, entre outros, também podem interferir na quantidade de alimento ingerido pelo animal (FREDERICK; VAN HEUGTEN, 2003).

A forma de processamento e apresentação da dieta pode ser um meio de facilitar a iniciação ao consumo de ração no desmame, podendo reduzir e até mesmo impedir as alterações prejudiciais na função e estrutura intestinal decorrentes do jejum prologado pós-desmame (PLUSKE et al., 1996a,b). Por conseguinte, garantir uma iniciação rápida da alimentação imediatamente após o desmame é essencial para manter a função intestinal e garantir um bom crescimento dos leitões (SOLÀ-ORIOL et al., 2009b). Na prática, leitões recém-desmamados são habitualmente alimentados com dietas peletizadas. Alguns trabalhos demonstram que a peletização é mais eficaz do

que a ração farelada em diminuir o desperdício de alimentos pelos animais, do que em estimular o consumo de ração (PATRIDGE, 1989; HANCOCK; BEHNKE, 2001). Outros autores demonstraram que a melhora de desempenho dos animais alimentados com dietas peletizadas em comparação às fareladas pode ser decorrente da melhor digestibilidade dos nutrientes presentes na dieta (WONDRA et al., 1995; NOBLET; CHAMPION, 2003; NOBLET; JAGUELIN, 2008; ZHU et al., 2010). Já Costa et al. (2006) não observaram efeito do processamento da ração (farelada, peletizada e úmida) sobre o desempenho de leitões recém-desmamados.

Em relação ao tamanho do pelete, Patridge (1989) observou que peletes de tamanho pequeno (2,4 mm de diâmetro) parecem ser particularmente benéficos para o consumo de ração em suínos desmamados, resultando em melhor desempenho quando comparado a peletes maiores (3,2 mm de diâmetro) e ração farelada. Lavorel et al. (1982) avaliaram dietas peletizadas com 2,5, 3,0 e 5,0 mm de diâmetro de pelete e observaram que durante as duas semanas pós-desmame os leitões que receberam peletes de 2,5 mm obtiveram melhor taxa de crescimento em relação à de 5,0 mm. No entanto, nos estudos de Traylor et al. (1996) e Edge et al. (2005), o diâmetro pelete não teve efeito sobre o consumo de ração e taxa de crescimento.

No entanto, não foram encontrados estudos que avaliassem a preferência alimentar em leitões recém-desmamados em relação ao processamento e forma física da dieta. Preferência alimentar é a expressão da interação das qualidades sensoriais da dieta ou alimento oferecido ao animal e a resposta instintiva ou interativa do animal a estas qualidades sensoriais (LARSON, 1995; KITTAWORNAT; ZIMMERMAN, 2011). Os componentes sensoriais que estão envolvidos na preferência alimentar incluem paladar, olfato e tato (LARSON, 1995). Muitas pesquisas têm sido publicadas sobre os limiares de gosto e preferências para as sensações de paladar e olfato (GILBERTSON et al., 1997; MYERS et al., 2005; SOLÀ-ORIOLO et al., 2009a; SOLÀ-ORIOLO et al., 2009b). No entanto, o componente sensorial de tato é frequentemente negligenciado pelos pesquisadores quando investigam a preferência alimentar (LARSON, 1995). O componente de tato inclui todos os fatores que influenciam o tato e a temperatura dos receptores localizados na boca. Uma lista parcial destes fatores poderia incluir: textura, dureza, tamanho da partícula, temperatura da dieta e conteúdo da mistura (LARSON,

1995), sendo que a maioria destes fatores é diretamente influenciado pela forma de processamento e apresentação da dieta.

A preferência alimentar (ou seja, a ingestão relativa de um determinado alimento quando oferecido como dupla ou tripla escolha com uma alimentação de referência) pode ser um fator importante para facilitar a iniciação à alimentação seca em leitões recém-desmamados (SOLÀ-ORIOL et al., 2009a). Testes de preferência alimentar de múltipla escolha são utilizados para mensurar a palatabilidade da dieta, enquanto testes de única escolha mensuram a aceitabilidade da dieta (LARSON, 1995). Gosto, olfato e tato associam os valores nutricionais dos alimentos e suas características físicas com sensações agradáveis ou desagradáveis, afetando assim a escolha da dieta (GOFF; KLEE, 2006). Isso pode resultar em preferências inatas ou aversões para diferentes alimentos, independentemente de experiências anteriores ou mecanismos pós ingestão (SOLÀ-ORIOL et al., 2009b). Sendo assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de diferentes formas de processamento e forma física da dieta sobre a preferência alimentar/palatabilidade de leitões recém-desmamados.

5.2 MATERIAL E MÉTODOS

Os procedimentos experimentais com animais descritos neste estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Paraná, sob o parecer nº 031/2015.

Alimentação:

A composição da dieta pré-inicial utilizada está descrita na tabela 1. Os animais receberam água *ad libitum* durante todo o período experimental.

TABELA 1 - COMPOSIÇÃO DA DIETA PRÉ-INCIAL PARA AS FASES PÓS-DESMAME

Ingrediente (%)	
Milho ¹	41,22
Farelo de Soja	25,70
Núcleo Leitões Aurotron 250 ²	25,00
Açúcar Cristal	5,00
Oleo De Soja Degomado	3,00
DL-metionina	0,06
L-lisina	0,02
	100,00

¹Milho com 622 µm de DGM e 2,13 DPG

²Níveis de garantia por kg do produto: ácido fólico (mín) 3,30 mg; ácido pantotênico (mín) 72,00 mg; *Bacillus licheniformis*/2,56 x 10⁶ UFC/g; *Bacillus subtilis*/2,56 x 10⁶ UFC/g; biotina (mín) 0,54 mg; cálcio (máx) 27g; cálcio (mín) 25g; clorohidroxiquinolina 489mg; cobre (mín) 800 mg; extrato etéreo (mín) 92,01g; ferro (mín) 382,32 mg; fibra bruta (máx) 25,04 g; fósforo (mín) 19,95g; iodo (mín) 4,80 mg; lisina (mín) 20,15 g; manganês (mín) 239,46 mg; matéria mineral (máx) 159,59 g; metionina (mín) 10,03 g; niacina (mín) 150,00 mg; proteína bruta (mín) 160,00 g; selênio (mín) 1,40 mg; sódio (mín) 9300,00 mg; treonina (mín) 12,48 g; triptofano (mín) 2419,90 mg; umidade (máx) 61,37 g; vitamina A (mín) 46000,00 UI; vitamina B1 (mín) 7,20 mg; vitamina B12 (mín) 94,00 MCG; vitamina B2 (mín) 20,40 mg; vitamina B6 (mín) 14,00 mg; vitamina D3 (mín) 8400,00 UI; vitamina E (mín) 135,00 UI; vitamina K3 (mín) 12,08 mg; zinco (mín) 8000,00 mg.

As dietas experimentais utilizadas no presente trabalho tiveram a mesma composição (tabela 1), mas foram processadas de diferentes formas: farelada (F), farelada condicionada com vapor a 60°C (FC), peletizada a 60°C com matriz de 2,5 mm (P2,5), peletizada a 60°C com matriz de 4,75 mm (P4,75), e peletizada a 60°C com matriz de 4,75 mm e triturada (P4,75T).

A condição climática no dia da produção foi de 14,9°C de temperatura média e 83,4% de umidade relativa média do ar. A dieta F foi apenas misturada em misturador horizontal e ensacada. Para a dieta FC, a dieta F foi condicionada (comprimento 1,2 m x 0,23 m de diâmetro, 3-s de retenção) com vapor a uma temperatura constante de 60°C e resfriada em lona sobre o chão, sendo a ração ensacada no dia seguinte. A dieta P2,5 foi produzida a partir da dieta F, condicionada com vapor a 60°C e peletizada utilizando uma peletizadora Koppers Junior C40, com motor de 50 CV e matriz de 2,5 x 50 mm de diâmetro do furo e espessura, respectivamente. A dieta P4,75 foi produzida na mesma peletizadora, mas com condicionamento a vapor de 60°C e com matriz de 4,75 x 50mm de diâmetro do furo e espessura, respectivamente. A dieta P4,75T é a dieta P4,75 triturada por meio de um moinho de rolos. As dietas peletizadas foram resfriadas em resfriador vertical para atingir a temperatura da massa de pelete de 8°C acima da temperatura do ambiente.

Após a produção de cada dieta foi coletada uma amostra representativa para análise de matéria seca, atividade da água, taxa de absorção de água, ângulo de repouso, cor (L^* , a^* , e b^*), densidade da massa, densidade da unidade pelete, porcentagem de finos, índice de durabilidade do pelete (PDI), dureza, diâmetro geométrico médio (DGM) e desvio padrão geométrico das partículas (DPG), na mesma forma física que foi produzida (tabela 3).

A matéria seca das dietas foi determinada pesando aproximadamente dois gramas de amostra e colocando em estufa a 110°C , durante 12 horas, após este procedimento a amostra foi pesada novamente. Atividade de água foi medida usando o equipamento Aqualab® (Decagon Devices, Inc., Pullman, WA, USA).

Para taxa de absorção de água, amostras das rações de 5 g foram colocadas em um filtro com papel e imersas em um becker de 50 ml contendo 20 ml de água. O conteúdo foi agitado por 15 segundos (s) e permaneceu em repouso por mais 15 s. Posteriormente, as amostras de alimento eram removidas e deixadas a escorrer durante um minuto, seguido por pesagem. A taxa de absorção de água foi calculada pela porcentagem de água retida.

O procedimento utilizado para medir o ângulo de repouso foi deixar a dieta fluir cuidadosamente através de um funil de raio de 1,5 cm, o qual foi fixado a 15 cm a partir da base. A dieta forma uma pilha em forma de cone na superfície, de forma que o ângulo de repouso (θ) foi determinado medindo a altura "h" e o raio "r" da base circular da pilha. A equação para calcular o ângulo de repouso foi $\tan^{-1}(h/r)$.

A cor das dietas foi determinada por um espectrofotômetro (medidor de modelo Chroma portátil CR-400, Konica Minolta Sensing, INC.) usando o espaço de cor $L^*a^*b^*$, onde L^* quantifica o brilho, a^* quantifica a tendência ao vermelho/verde e b^* quantifica tendência ao amarelo/azul. A análise foi realizada preenchendo uma pequena placa de vidro (diâmetro = 5 cm; altura = 1,5 cm), que foi colocada sob o espectrofotômetro em superfície branca.

A densidade da massa foi medida usando o método padrão hectolitro, por meio do preenchimento de um cilindro de metal (250 ml), o excesso era removido por deslizamento com uma placa de metal por cima da borda do cilindro. O peso do cilindro e o conteúdo foram registrados e a densidade da massa foi calculada (kg/m^3). A

densidade da unidade dos peletes foi calculada dividindo-se a massa de 20 peletes por seu volume.

A porcentagem de finos foi determinada pela pesagem de 300g da dieta peletizada e peneiramento em peneiras de 2,0 e 4,0 mm (Tyler 9 e 5, respectivamente, Telastem peneiras para análises LTDA) para a dieta P4,75 e peneira de 2,0 mm para a dieta P2,5, por cerca de 30 segundos. A porcentagem de finos foi expressa em porcentagem de finos retidos na peneira em relação ao peso inicial da dieta.

O índice de durabilidade do pelete (PDI), porcentagem de peletes íntegros, foi avaliado usando equipamento de determinação de PDI. O equipamento de determinação de PDI consistiu em cinco caixas (30 cm de altura e 12,5 x 12,5 cm de base) rotativas. Aproximadamente 150 g dos peletes que foram retidos na peneira na determinação da porcentagem de finos (peneira de 4,0mm para a dieta P4,75 e peneira de 2,0mm para a dieta P2,5 - Tyler 5 e 9, respectivamente, Telastem peneiras para análises LTDA) foram testados nas caixas do equipamento de determinação de PDI rodando a 50 rpm por 10 minutos. Após rotação, as amostras foram peneiradas (peneiras de 2,0 e 4,0 mm para a dieta P4,75 e peneira de 2,0 mm para a dieta P2,5) por cerca de 30 segundos para remover finos e peletes quebrados. PDI foi expressa em porcentagem. A dureza foi medida em 20 partículas peletizadas (1 mm de comprimento) utilizando um durómetro 298 DGP (Nova Ética).

O diâmetro geométrico médio (DGM) e desvio padrão geométrico das partículas (DPG) foram determinados de acordo com o procedimento de Zanotto e Bellaver (1996) e usando o software GranuCalc (ZANOTTO et al., 2013).

Animais e alojamento:

Foram realizados quatro experimentos para verificar a primeira escolha e preferência alimentar após desmame, em cada experimento foram utilizados 6 leitões recém-desmamados, aos 21 dias de idade em média e com peso variando de 4,95 a 8,95 kg, totalizando 24 leitões, os quais foram alojados em gaiolas individuais de 0,45 x 0,50 x 0,70 m (A x L x P) com piso de tela de moeda, com comedouros de inox com reservatório de alimento e bebedouro tipo chupeta, localizado do lado oposto aos comedouros. Durante a fase de amamentação os animais não tiveram acesso a ração.

No experimento 1 havia dois comedouros em cada gaiola e foi realizada a comparação entre as dietas P2,5 (dieta condicionada a 60°C e peletizada em matriz de 2,5 mm) e P4,75T (dieta condicionada a 60°C e peletizada em matriz de 4,75 mm e triturada), no experimento 2 havia também dois comedouros e foi realizada a comparação entre as dietas F (farelada) e FC (farelada condicionada a 60°C), no experimento 3 havia três comedouros em cada gaiola e foi realizada a comparação entre as dietas F (farelada), P2,5 (dieta condicionada a 60°C e peletizada em matriz de 2,5 mm) e P4,75 (dieta condicionada a 60°C e peletizada em matriz de 4,75 mm), e no experimento 4 havia também três comedouros e foi realizada a comparação entre as dietas F (farelada), P4,75 (dieta condicionada a 60°C e peletizada em matriz de 4,75 mm) e P4,75T (dieta condicionada a 60°C e peletizada em matriz de 4,75 mm e triturada). Os quatro experimentos ocorreram simultaneamente, sendo que os três primeiros dias após o desmame foram de adaptação às instalações e rações e os cinco dias seguintes de avaliação. Em todos os comedouros as rações experimentais foram fornecidas à vontade, com fornecimento de ração e pesagem da sobra pela manhã, a cada período os comedouros eram alternados de posição e era avaliada a primeira escolha dos leitões.

Primeira escolha e Cálculo de preferência:

Em cada gaiola, o consumo da dieta por comedouro foi mensurado diariamente durante os cinco dias da avaliação. A preferência foi mensurada como o consumo médio diário de cada dieta ofertada e também expressa em percentual do total de ração consumida. A primeira escolha foi determinada com base na primeira dieta consumida pela baía sempre após a pesagem diária da sobra e alternância de posição dos comedouros.

Delineamento experimental:

O delineamento experimental foi em parcelas subdivididas. Para a análise estatística, cada comedouro de cada baía foi considerado uma repetição dos tratamentos, e foram 6 repetições por tratamento. A tabela 2 descreve as comparações de dietas realizadas:

TABELA 2 - DESCRIÇÃO DAS COMPARAÇÕES DE DIETAS REALIZADAS

Experimento	F	FC	P2.5	P4,75	P4,75T
1			X		X
2	X	X			
3	X		X	X	
4	X			X	X

F – Dieta farelada; FC – dieta farelada condicionada a 60°C; P2.5 – dieta condicionada a 60°C e peletizada em matriz de 2,5 mm; e P4,75 - dieta condicionada a 60°C e peletizada em matriz de 4,75 mm; e P4.75 – dieta condicionada a 60°C, peletizada em matriz de 4,75 mm e triturada.

Análise estatística:

Para a caracterização física das rações e dos peletes foi realizado análise estatísticas descritiva, e foram expressas com a utilização de médias.

Os dados de preferência alimentar foram analisados por meio da análise de medidas repetidas, considerando o efeito de tipo de ração (como subparcela), o animal como parcela e alguns tipos de estruturas de matriz de variâncias e covariâncias, usando o PROC MIXED do Statistical Analysis Sytem© (SAS, 2012), conforme XAVIER (2000). A estrutura usada na análise foi escolhida com base no menor valor do Critério de Informação de Akaike (AIC). O método de estimação usado foi o de máxima verossimilhança restrita. O detalhamento do efeito de tipo do ração foi feito por meio do teste de Tukey-Kramer ($p < 0,05$), quando mais de dois tratamentos foram comparados no experimento.

Os dados de primeira escolha foram analisados pelo Teste Exato de Fisher a 5% de probabilidade.

5.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados de descrição física das rações experimentais e peletes podem ser observados na tabela 3.

TABELA 3 - DESCRIÇÃO FÍSICA DAS RAÇÕES E DOS PELETES

	F	FC	P2,5	P4,75	P4.75T
Matéria seca (%) ^a	90,04	87,89	88,97	88,08	88,47
Matéria seca aos 25 dias de armazenamento (%) ^a	88,14	86,48	87,92	87,00	87,08
Δ da Matéria Seca	1,9	1,41	1,05	1,08	1,39
Atividade de água (%) ^a	0,643	0,702	0,663	0,697	0,69
Taxa de absorção de água (%) ^a	80,9	78,7	53,5	44,9	96,6
Ângulo de Repouso (°) ^b	30	21	16,5	18,5	19
Cor ^b					
L*	65,6	62,67	51,07	46,97	60,39
a*	0,35	0,78	0,24	0,38	0,69
b*	39,55	40,3	28,57	28	36,14
Densidade da Massa (kg/m ³) ^b	714,47	647,43	592,48	584,73	613,05
Densidade da Unidade do Pelete (kg/m ³) ^c			1093,27	1060,97	
Finos (%) ^a			1,86 ^d	3,86 ^d /7,80 ^e	
PDI (%) ^a			99,19 ^d	96,62 ^d /95,43 ^e	
Dureza(kgf) ^c			6,7	4,51	
DGM(μm)/DPG ^a	537/2,42	673/2,29			1129/2,31

^aduplicata; ^bquintuplicata; ^cvinte vezes; ^dtela 2 mm; ^etela 4 mm.

F – Dieta farelada; FC – dieta farelada condicionada a 60°C; P2.5 – dieta condicionada a 60°C e peletizada em matriz de 2,5 mm; e P4,75 - dieta condicionada a 60°C e peletizada em matriz de 4,75 mm; e P4.75 – dieta condicionada a 60°C, peletizada em matriz de 4,75 mm e triturada.

Os resultados de preferência alimentar expressos pelo consumo médio de ração diário de acordo com a forma de processamento da dieta podem ser observados na tabela 4.

TABELA 4 - RESULTADOS DE PREFERÊNCIA ALIMENTAR EXPRESSOS PELO CONSUMO MÉDIO DE RAÇÃO DIÁRIO (CRMD) EM KG DE ACORDO COM A FORMA DE PROCESSAMENTO DA DIETA

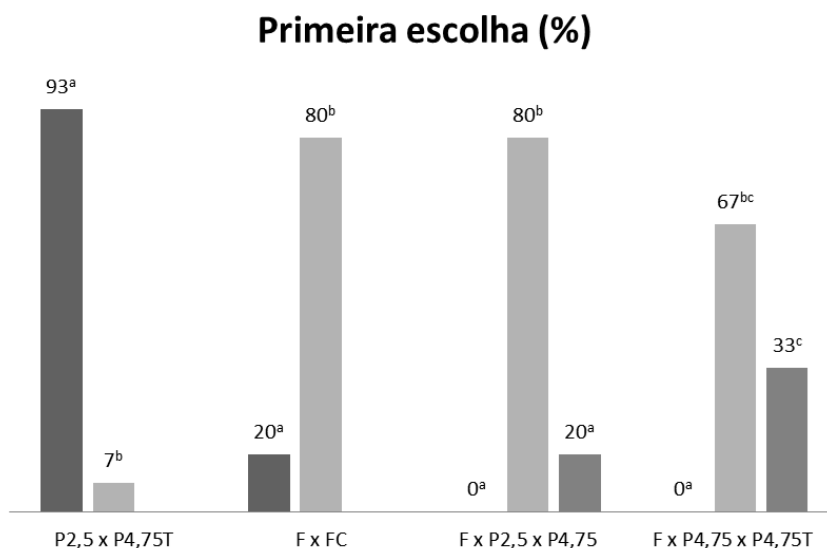
Experimento	F	FC	P2.5	P4,75	P4,75T	Total	Valor de P
CRMD							
1			0,122		0,025	0,147	0,0018
2	0,034	0,109				0,143	0,0057
3	0,039 ^{ab}		0,086 ^a	0,014 ^b		0,139	<0,0001
4	0,031 ^b			0,038 ^b	0,071 ^a	0,140	0,0127

Médias seguidas por letras distintas nas linhas diferem significativamente pelo teste de Tukey-Kramer (P≤0,05). F – Dieta farelada; FC – dieta farelada condicionada a 60°C; P2.5 – dieta condicionada a 60°C

e peletizada em matriz de 2,5 mm; e P4,75 - dieta condicionada a 60°C e peletizada em matriz de 4,75 mm; e P4.75 – dieta condicionada a 60°C, peletizada em matriz de 4,75 mm e triturada.

Os resultados da avaliação de primeira escolha (%) para as diferentes formas de processamento das dietas estão apresentados na Figura 1.

FIGURA 1 - RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DE PRIMEIRA ESCOLHA EM PORCENTAGEM (%) DE ACORDO COM A FORMA DE PROCESSAMENTO DA DIETA



Valores seguidos por letras distintas nas colunas diferem significativamente pelo teste exato de Fisher ($P \leq 0,05$). F – Dieta farelada; FC – dieta farelada condicionada a 60°C; P2.5 – dieta condicionada a 60°C e peletizada em matriz de 2,5 mm; e P4,75 - dieta condicionada a 60°C e peletizada em matriz de 4,75 mm; e P4.75 – dieta condicionada a 60°C, peletizada em matriz de 4,75 mm e triturada.

Os resultados apresentados demonstram que o processamento e a forma física da dieta interferem diretamente na preferência alimentar de leitões recém-desmamados. É possível observar na tabela 4 e na figura 1 que dietas que passaram por tratamento térmico e que possuem menor diâmetro de pelete foram as preferidas pelos leitões. Diversos estudos já demonstraram que o processamento e a forma física da dieta influenciam os parâmetros de desempenho dos leitões recém-desmamados (LAVOREL et al., 1982; PATRIDGE, 1989; WONDRA et al., 1995; HANCOCK; BEHNKE, 2001; NOBLET; MEDEL et al., 2004; NOBLET; JAGUELIN, 2008; ZHU et al., 2010; LEWIS et al., 2015; NETA, 2015), porém não foram encontrados trabalhos recentes que demonstrassem diretamente o efeito dessas variáveis sobre a preferência alimentar dos animais.

Na avaliação de dupla escolha entre dieta farelada e dieta farelada condicionada, é possível observar na tabela 4 que o consumo da dieta farelada condicionada foi significativamente superior ao consumo da dieta farelada. Na figura 1 também é possível observar que a dieta farelada condicionada foi a primeira escolha dos leitões em 80% ($P=0,0021$) das vezes, em comparação à dieta farelada. Dessa forma, é possível concluir que leitões recém-desmamados apresentam preferência alimentar pela dieta farelada condicionada, em comparação à dieta farelada apenas. O condicionamento exerce importante papel sobre o aproveitamento dos ingredientes utilizados, pois a temperatura e umidade empregadas no processo favorecem a desagregação dos grânulos de amilose e amilopectina facilitando a ação enzimática e aumentando a digestibilidade dos carboidratos (VORAGEN et al., 1995; MORITZ et al., 2002; SVIHUS et al., 2004), assim como das proteínas por alterar suas estruturas terciárias (SCOTT et al., 1997; DOZIER, 2001). Estas alterações nas estruturas dos carboidratos e proteínas estão associadas à melhora da qualidade física da ração (BEHNKE, 1994) e, em contrapartida, podem ter melhorado a palatabilidade da dieta no presente estudo, o que justificaria a preferência alimentar dos leitões pela dieta farelada condicionada, visto que não houve diferença de forma física entre a dieta farelada e a farelada condicionada.

O processo de peletização e o tamanho do pelete também influenciaram diretamente a preferência alimentar de leitões recém-desmamados, visto que a dieta peletizada a 2,5 mm foi a primeira escolha dos leitões em 80% das vezes, em relação às dietas farelada ($P<0,00001$) e peletizada a 4,75mm ($P=0,0020$) no teste de tripla escolha apresentado na figura 1. Esses dados estão de acordo com os obtidos por Skoch et al. (1983), os quais observaram que quando suínos tiveram uma escolha livre entre dietas a base de milho peletizadas e fareladas, os animais preferiram as dietas peletizadas (85,5 vs. 14,5%, respectivamente). Segundo os autores, a peletização reduz a quantidade de finos e torna a dieta mais palatável, o que justificaria os resultados de primeira escolha obtidos na figura 1. Além disso, estudo conduzido por Laitat et al. (2004) demonstrou que o tempo gasto no cocho por suíno foi de 1,6 vezes maior quando eles foram alimentados com dieta farelada em comparação à peletizada, e este parâmetro não foi influenciado pelo tamanho do grupo, demonstrando que a

forma física da dieta teve um efeito distinto sobre o tempo de alimentação em suínos desmamados, o que provavelmente ocorreu pela maior facilidade de apreensão pelos animais da dieta peletizada do que da farelada.

Observa-se na figura 1 que os leitões preferem a dieta P2,5 à dieta P4,75T ($P=0,0002$), e o consumo da primeira foi significativamente maior em relação à segunda (tabela 4). Esses resultados demonstram que, embora ambas as dietas tenham passado pelo processo de peletização, a forma física representa um fator importante a ser considerado, pois influencia na escolha do animal, provavelmente em função da maior facilidade de apreensão da dieta P2,5 à dieta P4,75T.

Já na tabela 4 é possível confirmar a preferência alimentar de leitões por peletes menores, visto que o consumo da dieta P2,5 foi significativamente superior ao consumo da dieta P4,75. Também se observa na tabela 4 que houve uma tendência para maior consumo da dieta P2,5 em comparação a dieta farelada, embora não tenha havido diferença significativa entre os tratamentos. Estes dados são similares aos obtidos por Patridge (1989), o qual afirma que peletes de menor tamanho (2,4 mm de diâmetro) parecem ser particularmente benéficos para a ingestão de ração em suínos desmamados, resultando em melhor desempenho do que peletes de tamanho maior (3,2 mm de diâmetro) e dieta farelada. Além disso, é possível observar na tabela 3 que o índice de durabilidade do pelete (PDI) e a dureza do pelete foram maiores na ração P2,5 do que na ração P4,75, resultados similares aos obtidos por Chae et al. (1998), que também observaram que peletes de menor diâmetro apresentavam maior PDI e dureza. Quanto menor o PDI e a dureza dos peletes, maior será o percentual de finos, o que pode ser confirmado neste estudo, visto que a ração P4,75 apresentou maior percentual de finos que a ração P2,5 (tabela 3). Estudos demonstram que quanto maior for o percentual de finos na ração, pior será a performance e/ou conversão alimentar dos suínos (STARK et al., 1993). A presença de finos pode resultar em desperdício de ração, rejeição pelos animais e aumento do manejo de alimentadores (WONDRA et al., 1995; BEHNKE, 2001).

No entanto, outros estudos não verificaram efeito do tamanho do pelete sobre o consumo de ração. Nos estudos de Traylor et al. (1996), Edge et al. (2005) e Neta (2015), o diâmetro do pelete não teve efeito sobre o consumo de ração e taxa de

crescimento. Edge et al. (2005) menciona que leitões são muito adaptáveis a forma de apresentação da dieta e que os estímulos visuais, tais como o tamanho do pelete, podem simplesmente não ser tão eficazes no período pós desmame, quando os indivíduos são confrontados com uma série de desafios ambientais, tais como o rompimento das hierarquias sociais e separação da porca. Os autores sugerem que em um ambiente estável, tal como o que ocorre na maternidade, onde há uma hierarquia social definida e a presença da mãe, tais estímulos podem ser mais eficazes. Garcia e Silveira (1995) também não verificaram diferença significativa no consumo de ração e ganho de peso diário de leitões alimentados com dietas farelada, peletizada e peletizada triturada.

Muitos autores atribuem a melhoria de desempenho dos animais alimentados com dietas peletizadas em relação às fareladas pela redução do desperdício e maior digestibilidade da ração peletizada (WONDRA et al., 1995; HANCOCK; BEHNKE, 2001; MEDEL et al., 2004; NETA, 2015). Estudo realizado por De Jong et al. (2014), comparando leitões desmamados alimentados com dietas peletizadas ou fareladas, verificou que a dieta peletizada reduziu o consumo de ração em comparação à dieta farelada, resultado que difere do obtido no presente estudo. Segundo Patridge (1989) e Hancock e Behnke (2001) a peletização é mais eficaz que a ração farelada em diminuir o desperdício de alimentos pelos animais, do que estimular o consumo de ração em si. Dessa forma, a peletização é importante, pois reduz o desperdício de dietas de desmame que apresentam maior custo (DONG; PLUSKE, 2007). Porém, no presente estudo, não houve desperdício visível de alimento que pudesse ser mensurável, em função do modelo de cocho utilizado, de forma que os resultados de primeira escolha e consumo de ração obtidos não foram influenciados pelo desperdício da mesma, e sim pela preferência dos animais.

Além disso, no teste de tripla escolha entre as dietas F, P2,5 e P4,75 não foi observada diferença significativa no consumo de ração (tabela 4) e na primeira escolha (figura 1) na comparação entre a dieta farelada e a dieta peletizada a 4,75mm. Estes resultados são similares aos obtidos por Traylor et al. (1996), Medel et al. (2004) e Zhu et al. (2010), embora não sejam estudos de preferência alimentar como o presente trabalho, os quais não verificaram aumento no consumo da dieta peletizada em relação

à farelada. Zhu et al. (2010) concluíram que a melhoria do ganho de peso diário e conversão alimentar obtida em seu estudo foram decorrentes da maior digestibilidade da maioria dos nutrientes e energia na dieta peletizada em comparação à farelada, visto que não houve diferença no consumo de ração entre os tratamentos.

Também é possível observar no teste de tripla escolha da figura 1 que 67% dos leitões recém-desmamados preferem dieta peletizada a 4,75 mm ($P=0,00021$) e 33% preferem a dieta peletizada a 4,75 mm e triturada ($P=0,016$) do que dieta farelada, a qual não foi a primeira escolha dos animais em nenhuma das vezes. Não houve diferença significativa de preferência entre a dieta peletizada a 4,75 mm e dieta peletizada a 4,75 mm e triturada ($P=0,089$). Esses resultados demonstram que a peletização, mesmo seguida de trituração, torna a dieta mais atrativa para os animais que a dieta farelada. No entanto, com relação ao consumo, a dieta P4,75T foi mais consumida pelos animais que as dietas F e P4,75 (tabela 4), e não houve diferença significativa no consumo das últimas duas. Segundo Solà-Oriol et al. (2009a) e Solà-Oriol et al. (2009b), o tratamento dos alimentos com calor, como ocorre no processo de peletização, pode ter um efeito sobre a preferência, visto que o processamento pode causar uma alteração dramática no perfil de voláteis liberados, os quais podem contribuir para uma alteração no flavor do alimento ou nas características da dieta. Além disso, alguns voláteis de plantas e seus precursores podem também ter atividade antimicrobiana ou de promoção da saúde (VILLALBA; PROVENZA, 2005; GOFF; KLEE, 2006) e, como resultado, os animais podem ter desenvolvido uma preferência por dietas processadas (SOLÀ-ORIOLO et al., 2009b). Esses resultados demonstram que o processamento influenciou o consumo da dieta, mas o maior consumo da dieta P4,75T em relação à dieta P4,75 provavelmente ocorreu em função da forma física, pois talvez a dieta P4,75 apresentasse maior dificuldade de apreensão pelo tamanho. Isso justificaria o porquê dos animais preferirem as dietas P4,75 e P4,75T como primeira escolha, pelo flavor, mas consumirem mais a dieta P4,75T, pela facilidade de apreensão.

Observa-se na figura 1, nos dois testes de tripla escolha, que os leitões preferem as dietas peletizadas como primeira escolha que as fareladas, mas na tabela 4 é possível verificar que não houve diferença significativa no consumo das dietas

fareladas e peletizadas. Para compreender melhor esses resultados, é necessário refletir sobre o processo de peletização e sua ação sobre o amido da dieta. O amido presente no milho e nos cereais constitui a principal fonte de energia para os animais monogástricos (NUNES et al., 2014). Estruturalmente, o amido é um homopolissacarídeo composto por cadeias de amilose e amilopectina (DENARDIN; SILVA, 2009). A utilização do amido na alimentação e na indústria depende, em grande parte, de suas propriedades coloidais, pois o comportamento do amido frente à água é extremamente complexo. Na célula vegetal, ele é armazenado em grânulos microscópicos que não são afetados de maneira perceptível pela água fria e são resistentes também ao ataque enzimático. No entanto, se a parede externa da célula for rompida por algum método mecânico (por exemplo, moagem) e tratada com água aquecida, como ocorre no processo de peletização, os grânulos ainda intactos absorvem água, incham e iniciam um processo de desintegração, assim podendo ficar mais disponível (NUNES et al., 2014). Nestas condições, a estrutura das cadeias, tanto de amilose e quanto de amilopectina é desenovelada, o que a torna mais susceptível à hidrólise (PEDRENHO et al., 2007). Em seguida, o amido é degradado à glicose por enzimas no trato digestivo (NUNES et al., 2014). De acordo com Solà-Oriol et al. (2009b), por um lado, pode-se esperar que a liberação rápida de glicose pode estar associada com a ativação dos receptores de doce na língua e melhora da preferência alimentar mas, por outro lado, uma digestão mais rápida de amido pode liberar mais glicose, ativar os mecanismos de *feedback* de saciedade e reduzir o consumo de ração. Isto explicaria porque os leitões preferem a dieta peletizada inicialmente, pela maior palatabilidade, mas isso não se reverte posteriormente num maior consumo da mesma em relação à dieta farelada.

Sendo assim, o consumo de ração e a preferência alimentar podem ser regulados por fatores pós ingestivos bem como pela percepção sensorial. A composição nutricional da dieta tem demonstrado afetar a ingestão de alimentos (KYRIAZAKIS; EMMANS, 1995; WHITTEMORE et al, 2001), provavelmente por sinais de retroalimentação a partir do trato gastrointestinal que respondem à qualidade e à quantidade de nutrientes ingeridos. Pode-se supor que a preferência melhorada observada com a peletização seja devido a uma melhoria na disponibilidade de seu

amido e liberação mais rápida de glicose (MEDEL et al, 1999; PIAO et al., 1999; NETA, 2015), que resultou em palatabilidade melhorada, além da liberação de compostos voláteis que alteram o flavor. No entanto, estudo realizado por Medel et al. (1999), embora não seja um estudo de preferência alimentar, demonstraram que o tratamento térmico da dieta melhorou o ganho de peso de leitões sem afetar o consumo de ração, o que indica um efeito sobre a digestibilidade dos nutrientes em vez de palatabilidade. Portanto, não parece haver nenhuma relação clara entre a disponibilidade de nutrientes e a preferência alimentar (SOLÀ-ORIOLO et al., 2009b).

5.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O processamento e a forma física da dieta influenciam diretamente a preferência alimentar de leitões recém-desmamados. Leitões recém-desmamados preferem dietas submetidas a algum tipo de processamento em comparação à dieta farelada simples, bem como preferem dietas peletizadas à fareladas, peletes de 2,5 mm em comparação à peletes de 4,75mm (intactos ou triturados), e peletes de 4,75 mm triturados em comparação à peletes de 4,75 mm intactos, demonstrando que dietas processadas termicamente são mais palatáveis. No entanto, a preferência pela dieta peletizada não se refletiu em maior consumo da mesma em relação à farelada, provavelmente por fatores pós ingestivos, como mecanismos de retroalimentação. O conhecimento desses fatores pode ser uma ferramenta útil para melhorar a iniciação da alimentação dos leitões ao desmame.

REFERÊNCIAS

BEHNKE, K. C. Factors affecting pellet quality. In: Maryland Nutrition Conference, 1994, College Park. **Anais...** College Park: Department of Poultry Science and Animal Science, College of Agriculture, University of Maryland, 1994.

BEHNKE, K. C. Processing factors influencing pellet quality. **Animal Feed Science And Technology**, Amsterdam, v. 5, n. 4, p. 19-22, 2001.

BERNARDIS, L. L.; BELLINGER, L. L. The lateral hypothalamic area revised: ingestive behavior. **Neuroscience Biobehav Review**, v. 20, n. 2, p. 189-287, 1996.

BROOKS, P. H.; MORAN, C. A.; BEAL, J. D.; DEMECKOVA, V.; CAMPBELL, A. Liquid feeding for the young piglet. In: VARLEY, M.A.; WISEMAN, J. (Eds.), **The Weaner Pig: Nutrition and Management**. CAB International, Wallingford, pp.153–178, 2001.

BRUININX, E.; VAN DER PEET-SCHWERING, C. M. C.; SCHRAMA, J. W.; VEREIJKEN, P. F. G.; VESSEUR, P. C.; EVERTS, H.; DEN HARTOG, L. A.; BEYNEN, A. C. Individually measured feed intake characteristics and growth performance of group-housed weanling pigs: effects of sex, initial body weight, and body weight distribution within groups. **Journal of Animal Science**, v.79, n. 2, p.301–308, 2001.

CHAE, B. J.; HAN, I. K. Processing effects of feeds in swine: Review. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 11, n. 5, p. 597-607, 1998.

COSTA, E. R.; SILVA, L. P. G.; SILVA, J. H. V.; CARVALHO, L. E.; CARVALHO, M. X. C. 2006. Desempenho de leitões alimentados com diversas formas físicas da ração. **Ciência Animal Brasileira**, v. 7, n.3, p. 241-247, 2006.

DE JONG, J. A.; DE ROUCHEY, J. M.; TOKACH, M. D.; GOODBAND, R. D.; DRITZ, S. S. Effects of different feed mills and conditioning temperature of pelleted diets on nursery pig performance and feed preference from 14 to 50 lb. In: Swine Day, 2014, Manhattan, KS. **Anais...** Manhattan, KS, Kansas State University. Agricultural Experiment Station and Cooperative Extension Service, 2014, p. 287-296.

DENARDIN, C. C.; PICOLLI DA SILVA, L. Estrutura dos grânulos de amido e sua relação com propriedades físico-químicas. **Ciência Rural**, v.39, n.3, p.945-954, 2009.

DONG, G. Z.; PLUSKE, J. R. The low feed intake in newly-weaned pigs: Problems and possible solutions. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 20, n. 3, p. 440-452, 2007.

DOZIER, W. A. Pelet de calidad para obtener carne de ave más económica. **Alimentos Balanceados para Animales**, v.8, p.16-19, 2001.

EDGE, H. L.; DALBY, J. A.; ROWLINSON, P.; VARLEY, M. A. The effect of pellet diameter on the performance of young pigs. **Livestock Production Science**, v. 97, n.2-3, p. 203-209, 2005.

FREDERICK, B.; VAN HEUGTEN, E. Palatability and flavors in swine nutrition. Raleigh, North Carolina: North Carolina State University, 2003. Publication n°. ANS02–821S. Disponível em: http://www.ncsu.edu/project/swine_extension/publications/factsheets/821s.htm Acesso em: 20 de nov. de 2016.

GARCIA, G. G.; SILVEIRA, J. C. G. Comparação entre formas físicas da ração no desempenho de leitões do desmame aos setenta dias de idade. **Ciência Rural**, v.25, n.1, p.151-156, 1995.

GILBERTSON, T. A.; FONTENOT, D. T.; LIU, L. D.; ZHANG, H.; MONROE, W. T. Fatty acid modulation of K⁺ channels in taste receptor cells: gustatory cues for dietary fat. **American journal of physiology. Cell physiology**, v. 272, p. C1203–C1210, 1997.

GOFF, S. A.; KLEE, H. J. Plant volatile compounds: Sensory cues for health and nutritional value? **Science**, v. 311, n. 5762, p. 815–819, 2006.

HANCOCK, J. D.; BEHNKE, K. C. Use of ingredient and diet processing Technologies (grinding, mixing, pelleting, and extruding) to produce quality feeds for pigs. Chapter 21. In: **Swine Nutrition**, A.J. LEWIS and L.L. SOUTHERN, Eds., CRC Press LLC, Boca Raton, FL. pp. 469-497, 2001.

KITTAWORNAT, A.; ZIMMERMAN, J. J. Toward a better understanding of pig behavior and pig welfare. **Animal Health Research Review**, v. 12, n.1, p. 25-32, 2011.

KYRIAZAKIS, I.; EMMANS, G. C. The voluntary feed intake of pigs given feeds based on wheat bran, dried citrus pulp and grass meal, in relation to measurements of feed bulk. **The British journal of nutrition**, v. 73, n. 2, p. 191–207, 1995.

LAITAT, M.; VANDENHEEDE, M.; DÉSION, A.; CANART, B.; NICKS, B. Influence of diet form (pellets or meal) on the optimal number of weaned pigs per feeding space. **Journal of Swine Health and Production**, v. 12, n. 6, p. 288-295, 2004.

LALLES, J. P.; BOSI, P.; SMIDT, H.; STOKES, C. R. Nutritional management of gut health in pigs around weaning. **The Proceedings of the Nutrition Society**, v. 66, n. 2, p. 240–268, 2007.

LARSON, D. A. Dietary preference and its relationship to feed intake. In Symposium: Intake by Feedlot Cattle. Oklahoma Agric. Exp. Stn. P-942. Oklahoma State Univ., 1995, Stillwater. **Anais...** Oklahoma Agric. Exp. Stn. P-942. Oklahoma State Univ., Stillwater., 1995, p. 312–325.

LAVOREL, O.; FEKETE, J.; LEUILLET, M. A comparative study concerning the utilization of pellets of different diameters by the weaned piglet. **Annales de zootechnie**, INRA/EDP Sciences, v. 31, n.3, p. 338-339, 1982.

LEWIS, L. L.; STARK, C. R.; FAHRENHOLZ, A. C.; GONCALVES, M. A. D.; DEROUCHÉY, J. M.; JONES, C. K. Effects of pelleting conditioner retention time on nursery pig growth performance. **Journal of Animal Science**, v. 93, n. 3, p. 1098–1102, 2015.

MEDEL, P.; LATORRE, M. A.; DE BLAS, C.; LÁZARO, R.; MATEOS, G. G., Heat processing of cereals in mash or pellet diets for young pigs. **Animal Feed Science and Technology**, v. 113, n. 1-4, p. 127–140, 2004.

MORITZ, J. S.; WILSON, K. J.; CRAMER, K. R.; BEYER, R. S.; MCKINNEY, L. J.; CAVALCANTI, B.; MO, X. Effect of formulation density, moisture, and surfactant on feed

manufacturing, pellet quality, and broiler performance. **Journal Applied of Poultry Research**, v. 11, p. 155–163, 2002.

MYERS, K. P.; FERRIS, J.; SCLAFANI, A. Flavour preferences conditioned by postingestive effects of nutrients in preweanling rats. **Physiology & behavior**, v. 84, n. 3, p. 407–419, 2005.

NETA, C. S. S. **Granulometria e processamento de dietas para leitões dos 23 aos 71 dias de idade**. 47 f. 2015. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) – Escola de Veterinária. Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Belo Horizonte, Minas Gerais. 2015.

NOBLET, J.; CHAMPION, M. Effect of pelleting and body weight on digestibility of energy and fat of two corns in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 81, n.1, p. 140, 2003.

NOBLET, J.; JAGUELIN, Y. Effect of pelleting and fat content on energy value of corn in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 86, p. 574, 2008.

NUNES, A. N.; SIMÕES, E. O.; FORMIGONI, A. S.; BRUSTOLINI, A. P. L.; SCOTTÁ, B. A.; OLIVEIRA FONTES, D. O milho processado e diferentes técnicas de determinação do amido na alimentação de suínos. **Revista Eletrônica Nutritime**, Artigo 256, v. 11, n. 4, p. 3508-3514, 2014.

PATRIDGE, I. G. Alternative feeding strategies for weaner pigs. In: Manipulation of Pig Production (Eds. BARNETT, J.L.; HENNESSY N.D.D.P.), 1989, Vitoria. **Anais... Manipulation of Pig Production**, Vitoria: Australian Pig Science Association, p.160-169, 1989.

PEDRENHO A.R.; SILVA S.A.; CHAGAS G. M.; MACHARETTI, H. Química Fisiológica, 2007. Disponível em: <www.ufrj.br/institutos/ib/dcf/qfis/apostilaP.pdf> Acesso em 06 de nov. de 2016.

PIAO, X. S.; CHAE, B. J.; KIM, J. H.; JIN, J.; CHO, W. T.; HAN, I. K. Effects of extrusion condition of barley on the growth and nutrient utilization in growing pigs. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 12, n. 5, p.783–787, 1999.

PLUSKE, J. R.; WILLIAMS, I. H.; AHERNE, F. X. Maintenance of villous height and crypt depth in piglets by providing continuous nutrition after weaning. **Animal Science**, v.62, n. 1, p.131–144, 1996a.

PLUSKE, J. R.; WILLIAMS, I. H.; AHERNE, F. X. Villous height and crypt depth in piglets in response to increases in the intake of cows' milk after weaning. **Animal Science**, v.62, n.1, p.145–158, 1996b.

ROURA, E. 2006. Recent studies on the biology of taste and olfaction in mammals. New approaches in pig nutrition. Disponível em:

<http://www.cnpsa.embrapa.br/sgc/sgc_publicacoes/anais0503_avesui_roura.pdf>
Acesso em: 11 de fevereiro de 2016.

SAS INSTITUTE INC. System for Microsoft Windows, Release 9.4, Cary, NC, USA, 2002-2012 (cd room).

SCOTT, T. A.; SWIFT, M. L.; BEDFORD, M. R. The influence of feed milling, enzyme supplementation, and nutrient regimen on broiler chick performance. **Journal Applied of Poultry Research**, v.6, p.391-398, 1997.

SKOCH, E. R.; BINDER, S. F.; DEYOE, C. W.; ALLEE, G. L.; BEHNKE, K. C. Effects of pelleting conditions on performance of pigs fed a corn-soybean meal diet. **Journal of Animal Science**, v. 57, p. 922, 1983.

SOLÀ-ORIO, D.; ROURA, E.; TORRALLARDONA, D. Use of double-choice feeding to quantify feed ingredient preferences in pigs. **Livestock Science**, v. 123, n. 1-2, p. 129–137, 2009a.

SOLÀ-ORIO, D.; ROURA, E.; TORRALLARDONA, D. Feed preference in pigs: Effect of cereal sources at different inclusion rates. **Journal of Animal Science**, v. 87, n. 2, p. 562-570, 2009b.

SOLÀ-ORIO, D.; ROURA, E.; TORRALLARDONA, D. Feed preference in pigs: Relationship between cereal preference and nutrient composition and digestibility. **Journal of Animal Science**, v. 92, n. 1, p. 220-228, 2014.

STARK, C.R., BEHNKE, K.C., HANCOCK, J.G., HINES, R.H., 1993. **Pellet quality affects growth performance of nursery and finishing pigs**. Tese. Kansas State University, Manhattan, KS, 1993.

SVIHUS, B.; KLØVSTAD, K. H.; PEREZ, V.; ZIMONJA, O.; SAHLSTRÖM, S.; SCHÜLLER, R. B.; JEKSRUD, W. K.; PRESTLØKKEN, E. Nutritional effects of pelleting of broiler chicken diets made from wheat ground to different coarsenesses by the use of roller mill and hammer mill. **Animal Feed Science and Technology**, v.117, n. 3-4, p.281–293, 2004.

TRAYLOR, S. L.; BEHNKE, K. C.; HANCOCK, J. D.; SORRELL, P.; HIPES, R. H. Effects of pellet size on growth performance in nursery and finishing pigs. **Journal of Animal Science**, v. 74, p. 67, 1996.

VILLALBA, J. J.; PROVENZA, F. D. Foraging in chemically diverse environments: Energy, protein, and alternative foods influence ingestion of plant secondary metabolites by lambs. **Journal of chemical ecology**, v. 31, n. 1, p. 123–138, 2005.

VORAGEN, A. G. J.; GRUPPEN, H.; MARSMANI, G. J. P.; MUL, A. J. Effect of some manufacturing technologies on chemical, physical and nutritional properties of feed. In:

Recent advances in animal nutrition. GARNSWORTHY, P. C.; COLE, D. J. A (eds.). Nottingham University Press, p. 93-126, 1995.

WHITTEMORE, E. C.; EMMANS, G. C.; TOLKAMP, B. J.; KYRIAZAKIS, I. Tests of two theories of food intake using growing pigs 2. The effect of a period of reduced growth rate on the subsequent intake of foods of differing bulk content. **Animal Science**, v. 72, n. 2, p. 361–373, 2001.

WONDRA, K. J.; HANCOCK, J. D.; BEHNKE, K. C.; HINES, R. H.; STARK, C. R. Effects of particle size and pelleting on growth performance, nutrient digestibility, and stomach morphology in finishing pigs. **Journal of Animal Science**, v. 73, n.3, p. 757-763, 1995.

XAVIER, L. H. **Modelos univariado e multivariado para análise de medidas repetidas e verificação da acurácia do modelo univariado por meio de simulação.** 119 f. Dissertação (Mestrado em Estatística e Experimentação Agronômica) – Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz” – USP. Piracicaba, 2000.

ZANOTTO, D. L.; BELLAVER, C. **Método de determinação da granulometria de ingredientes para uso de rações de suínos e Aves.** Concórdia, Santa Catarina, Brasil: Embrapa-CNPSA, 1996.

ZANOTTO, D. L.; KRABBE, E. L.; ALBINO, J. J.; CARDOSO, L. S. **Granucalc: software de granulometria.** Embrapa Suínos e Aves, Concórdia, Santa Catarina, Brasil, 2013.

ZHU, Z.; HINSON, R. B.; MA, L.; LI, D.; ALLEE, G. L. Growth Performance of Nursery Pigs Fed 30% Distillers Dried Grain with Solubles (DDGS) and the Effects of Pelleting on Performance and Nutrient Digestibility. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 23, n. 6, p. 792-798, 2010.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desmame é um dos períodos mais estressantes da vida do suíno e resulta em alterações intestinais, imunológicas e comportamentais. Durante décadas, os antibióticos foram utilizados como promotores de crescimento (APC) em momentos críticos como o desmame, com a finalidade de prevenir ou reduzir a incidência de microorganismos no trato gastrointestinal, melhorando a taxa de crescimento e a eficiência alimentar, diminuir a mortalidade e prevenir infecções.

Foi possível observar no presente estudo que os antibióticos colistina e tilosina demonstraram efeito promotor do crescimento em leitões desmamados ao aumentar significativamente o consumo médio diário de ração, o que resultou em maior peso corporal ao final do período experimental. Colistina e tilosina também promoveram redução significativa na incidência de diarreia, o que provavelmente contribuiu para a melhoria de desempenho observada e, além disso, estes antibióticos modularam a resposta imune dos leitões, embora o efeito real destas alterações imunológicas sobre o estado de saúde dos animais não possa ser determinado apenas com os dados aqui apresentados, sendo necessários novos estudos de longo prazo para melhor interpretação destas alterações sobre a saúde dos animais. Já o APC lincomicina promoveu redução significativa na incidência de diarreia em leitões desmamados, mas não apresentou efeito sobre os parâmetros de desempenho avaliados, o que pode ser consequência da ausência de desafio no presente estudo, visto que os animais foram alojados numa unidade de pesquisa em condições ideais de higiene, ambiente e manejo, ou pode ser decorrente de uma possível resistência ao antimicrobiano utilizado, visto que diversos estudos recentes demonstraram alto nível de resistência deste antimicrobiano em suínos.

A preocupação mundial com o desenvolvimento de resistência bacteriana decorrente do uso dos APC levou à necessidade de se buscar alternativas viáveis que permitam aprimorar os mecanismos naturais de defesa dos animais e reduzir o uso massivo de antibióticos. Considerando que o desmame é caracterizado por um período de jejum transitório, e que a escassez de nutrientes neste período tem consequências dramáticas para a anatomia e fisiologia do TGI, percebe-se que a composição da dieta e o manejo alimentar são críticos para solucionar os distúrbios pós-demame, pois

podem reduzir o período de jejum e, conseqüentemente, as alterações intestinais decorrentes. Dessa forma, alterações no processamento e forma física da dieta podem tornar a dieta mais palatável e atrativa, além de aumentar a digestibilidade dos nutrientes e, por conseguinte, garantir uma iniciação rápida da alimentação imediatamente após o desmame, a manutenção da função intestinal e garantir um bom crescimento dos leitões, podendo ser uma alternativa ao uso dos APC.

Verificou-se, no presente trabalho, que o processamento e a forma física da dieta influenciam diretamente a preferência alimentar de leitões desmamados, os quais preferem dietas submetidas a algum tipo de processamento em comparação à dieta farelada simples, bem como preferem dietas peletizadas às fareladas, peletes de 2,5 mm em comparação à peletes de 4,75mm (intactos ou triturados), e peletes de 4,75 mm triturados em comparação à peletes de 4,75 mm intactos, demonstrando que dietas processadas termicamente são mais palatáveis. No entanto, a preferência pela dieta peletizada não se refletiu em maior consumo da mesma em relação à farelada, provavelmente por fatores pós ingestivos, como mecanismos de retroalimentação. Verificou-se também que a peletização a 2,5 mm proporcionou melhor conversão alimentar em comparação às dietas fareladas, o que pode ser atribuído ao maior coeficiente de digestibilidade do extrato etéreo das dietas peletizadas. Já o tamanho do pelete não influenciou os parâmetros de desempenho avaliados. Estes resultados demonstram que o processamento térmico pode tornar a dieta mais atrativa e aumentar a digestibilidade de alguns nutrientes, o que pode reduzir o período de jejum pós-desmame e auxiliar na manutenção da função intestinal, além de reduzir o substrato disponível para as bactérias patogênicas, podendo ser uma alternativa ao uso dos antibióticos na promoção do crescimento e manutenção da saúde intestinal de leitões desmamados.

7. REFERÊNCIAS

AARESTRUP, F. M. Occurrence of glycopeptide resistance among *Enterococcus faecium* isolates from conventional and ecological poultry farms. **Microbial drug resistance**, v. 1, n. 3, p. 255–257, 1995.

AARESTRUP, F. M.; BAGER, F.; JENSEN, N. E.; MADSEN, M.; MEYLING, A.; WEGENER, H. C. Resistance to antimicrobial agents used for animal therapy in pathogenic-, zoonotic- and indicator bacteria isolated from different food animals in Denmark: a baseline study for the Danish integrated antimicrobial resistance monitoring programme (DANMAP). **Acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica**, v. 106, n. 8, p. 745–770, 1998.

AARESTRUP, F. M. Occurrence, selection and spread of resistance to antimicrobial agents used for growth promotion for food animals in Denmark. **Acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica. Supplementum**, v. 101, p. 1–48, 2000.

AARESTRUP, F. M.; SEYFARTH, A. M.; EMBORG, H. D.; PEDERSEN, K.; HENDRIKSEN, R. S.; BAGER, F. Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 45, n. 7, p. 2054-2059, 2001.

AARESTRUP, F. M. Effects of termination of AGP use on antimicrobial resistance in food animals. In: Working papers for the WHO international review panels evaluation, 2003, Geneva. **Anais...** Document WHO/CDS/CPE/ZFK/2003.1a. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2003. p. 6-11.

AARESTRUP, F. M. The origin, evolution and local and global dissemination of antimicrobial resistance. In: AARESTRUP, F. M. (Ed). **Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin**. Washington, DC: ASM Press, USA, 2006. p. 339–360.

AARESTRUP, F. M.; JENSEN, V. F.; EMBORG, H. D.; JACOBSEN, E.; WEGENER, H. C. Changes in the use of antimicrobials and the effects on productivity of swine farms in Denmark. **American journal of veterinary research**, v. 71, n. 7, p. 726–733, 2010.

AARESTRUP, F. Sustainable farming: Get pigs off antibiotics. **Nature**, v. 486, n. 7404, p. 465–466, 2012.

AARESTRUP, F.M. The livestock reservoir for antimicrobial resistance: a personal view on changing patterns of risks, effects of interventions and the way forward. **Philosophical Transactions of the Royal Society**, v. B 370, n. 1670, p. 1-13, 2015.

ABRAHAM, E. P.; CHAIN, E.; FLETCHER, C. M.; GARDNER, A. D.; HEATLEY, N. G.; JENNINGS, M. A.; FLOREY, H. W. Further observations on penicillin. **The Lancet**, v. 238, n. 6155, p. 177–189, 1941.

AGERSØ, Y.; JENSEN, J. D.; HASMAN, H.; PEDERSEN, K. Spread of extended spectrum cephalosporinase-producing *Escherichia coli* clones and plasmids from parent animals to broilers and to broiler meat in a production without use of cephalosporins. **Foodborne pathogens and disease**, v. 11, n. 9, p. 740–746, 2014.

ALBAN, L.; NIELSEN, E. O.; DAHL, J. A human health risk assessment for macrolide-resistant *Campylobacter* associated with the use of macrolides in Danish pig production. **Preventive veterinary medicine**, v. 83, n. 2, p. 115-129, 2008.

ALBAN, L.; DAHL, J.; ANDREASEN, M.; PETERSEN, J. V.; SANDBERG, M. Possible impact of the “yellow card” antimicrobial scheme on meat inspection lesions in Danish finisher pigs. **Preventive veterinary medicine**, v. 108, n. 4, p. 334-341, 2013.

ALEXOPOULOS, C.; TASSIS, P. D.; KYRIAKIS, C. S.; TZIKA, E. D.; PAPATSIROS, V.; KYRIAKIS, S. C. First Experience on the Effect of In-feed Lincomycin for the Control of Proliferative Enteropathy in Growing Pigs. **Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine**, v. 53, n.3, p. 157–162, 2006.

ALLEN, H. K.; LEVINE, U. Y.; LOOFT, T.; BANDRICK, M.; CASEY, T. A. Treatment, promotion, commotion: antibiotic alternatives in food-producing animals. **Trends in Microbiology**, v. 21, n. 3, p. 114-119, 2013.

ALMEIDA, F. S.; RIGOBELLO, E. C.; MARIN, J. M.; MALUTA, R. P.; ÁVILA, F. A. Diarreia suína: estudo da etiologia, virulência e resistência a antimicrobianos de agentes isolados em leitões na região de Ribeirão Preto-SP, Brasil. **Ars Veterinaria**, v. 23, n. 3, p. 151-157, 2007.

AMERAH, A. M.; RAVINDRAN, V.; LENTLE, R. G.; THOMAS, D. G. Feed Particle Size: Implications on the Digestion and Performance in Poultry. **World's Poultry Science**, v. 63, n. 3, p. 439-51, 2007.

AMEZCUA, R.; FRIENDSHIP, R. M.; DEWEY, C. E.; GYLES, C.; FAIRBROTHER, J. M. Presentation of postweaning *Escherichia coli* diarrhea in southern Ontario, prevalence of hemolytic *E. coli* serogroups involved, and their antimicrobial resistance patterns. **Canadian journal of veterinary research**, v. 66, n. 2, p. 73–78, 2002.

ANDERSON, D. B.; MCCracken, V. J.; AMINOV, R. I.; SIMPSON, J. M.; MACKIE, R. I.; VERSTEGEN, M. W. A.; GASKINS, H. R. Gut Microbiology and Growth-Promoting Antibiotics in Swine. **Nutrition Abstracts and Reviews Series B**, v. 70, p. 101–188, 1999.

ANDERSSON, D. I.; HUGHES, D. Persistence of antibiotic resistance in bacterial populations. **FEMS microbiology reviews**, v. 35, n. 5, p. 901–911, 2011.

ANDERSSON, D. I.; HUGHES, D. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. **Nature reviews microbiology**, v. 12, n. 7, p. 465–78, 2014.

ANDREASEN, M.; ALBAN, L.; DAHL, J.; NIELSEN, A. C. Risk-mitigation for antimicrobial resistance in Danish swine herds at a national level. **Journal of Agricultural Science and Technology A**, v. 2, p. 412-416, 2012.

AUFREITER, S.; KIM, J. H.; O'CONNOR, D. L. Dietary oligosaccharides increase colonic weight and the amount but not concentration of bacterially synthesized folate in the colono of pigs. **JN The Journal of Nutrition**, v. 141, n. 3, p.366-372, 2011.

AXE, D. E. Factors affecting uniformity of a mix. **Animal Fedd Science and Technology**, v. 53, p. 211-220, 1995.

BABA, T.; YAMASHITA, N.; KODAMA, H.; MUKAMOTO, M.; ASADA, M.; NAKAMOTO, K.; NOSE, Y.; McGRUDER, E. D. Effect of tylosin tartrate (Tylan Soluble) on cellular immune responses in chickens. **Poultry Science**, v. 77, n. 9, p. 1306-1311, 1998.

BACCARO, M. R.; MORENO, A. M.; CORRÊA, A.; FERREIRA, A. J. P.; CALDERARO, F. F. Resistência antimicrobiana de amostras de Escherichia coli isoladas de fezes de leitões com diarreia. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 69, n. 2, p. 15-18, 2002.

BAGER, F.; AARESTRUP, F. M.; WEGENER, H. C. Dealing with antimicrobial resistance - the Danish experience. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 80, n. 2, p. 223-228, 2000.

BAGER, F.; EMBORG, H. D.; AARESTRUP, F. M.; WEGENER, H. C. DANMAP: The Danish experience following the ban on antimicrobial growth promoters: trends in microbial resistance and antimicrobial use. **Danish Veterinary Institute**, 2007. Disponível em: <<http://en.engormix.com/MA-pig-industry/nutrition/articles/danmap-danish-experience-following-t330/p0.htm>> Acesso em: 27 janeiro 2016.

BARK, L. J.; CRENSHAW, T. D.; LEIBBRANDT, V. D. The effect of meal intervals and weaning on feed intake of early weaned pigs. **Journal of animal science**, v. 62, n. 5, p. 1233–1239, 1986.

BARNES, E. M. The effect of antibiotic supplements on the faecal streptococci (Lancefield group D) of poultry. **British Veterinary Journal**, v, 114, p. 333–344, 1958.

BATES, J.; JORDENS, J. Z.; SELKON, J. B. Evidence for an animal origin of vancomycin resistant enterococci. **Lancet**, v. 342, n. 8869, p. 490–491, 1993.

BAUER, E.; WILLIAMS, B. A.; SMIDT, H.; VERSTEGEN, M. W. A.; MOSENTHIN, R. Influence of the gastrointestinal microbiota on development of the immune system in young animals. **Current Issues in Intestinal Microbiology**, v. 7, n. 2, p. 35-51, 2006.

BEHNKE, K. Factors affecting pellet quality. In: Proceedings Maryland Nutrition Conference, 1994, Maryland. **Anais...** College of Agriculture, University of Maryland, 1994. p. 44-54.

BEHNKE, K. C. Processing factors influencing pellet quality. **Animal Feed Science And Technology**, Amsterdam, v. 5, n. 4, p. 19-22, 2001.

BELLAVER, C.; NONES, K. A importância da granulometria, da mistura e da peletização da ração avícola. In: IV Simpósio Goiano de Avicultura, 2000, Goiânia. **Anais...** IV Simpósio Goiano de Avicultura, Goiânia-GO, 2000. p. 1-18.

BENGTSSON, B.; GREKO, C. Antibiotic resistance-consequences for animal health, welfare, and food production. **Upsala Journal of Medical Sciences**, v. 119, n. 2, p. 96-102, 2016.

BERNARDIS, L. L.; BELLINGER, L. L. The lateral hypothalamic area revised: ingestive behavior. **Neuroscience Biobehav Review**, v. 20, n. 2, p. 189-287, 1996.

BERTOL, T. M. Alimentação dos leitões na creche de acordo com a idade de desmame. Instrução técnica para o suinocultor. **EMBRAPA suínos e aves**, n.13, 1999. Disponível em: <http://www.cnpsa.embrapa.br/sgc/sgc_publicacoes/itsu013.pdf> Acesso em: 17 dezembro 2015.

BEST, P. Vectores objetivo en la transferencia de salmonera. Las medidas para prevenir las recontaminaciones son una parte importante del plan de control. **Industria Avícola**, p. 26-28, 2007.

BIAGI, J.D. Implicações da granulometria de ingredientes na qualidade de peletes e na economia da produção de rações. In: Simpósio sobre granulometria de ingredientes e rações para suínos e aves, 1998, Concórdia. **Anais...** Concórdia: EMBRAPA-CNPSA, 1998. p. 57-70.

BLACK, W. D. The use of antimicrobial drugs in agriculture. **Canadian journal of physiology and pharmacology**, v. 62, n. 8, p. 1044–1048, 1984.

BLAIR, J. M.; BAVRO, V. N.; RICCI, V.; MODI, N.; CACCIOTTO, P.; KLEINEKATHFER, U.; RUGGERONE, P.; VARGIU, A. V.; BAYLAY, A. J.; SMITH, H. E.; BRANDON, Y.; GALLOWAY, D.; PIDDOCK, L. J. V. AcrB drug-binding pocket substitution confers clinically relevant resistance and altered substrate specificity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the U S A**, v. 112, n. 11, p. 3511–3516, 2015.

BLUM, S.; SCHIFFRIN, E. J. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response: implications for probiotic bacteria? **Current Issues in Intestinal Microbiology**, v. 4, p. 53–60, 2003.

BOERLIN, P.; REID-SMITH, R. J. Antimicrobial resistance: its emergence and transmission. **Animal health research reviews**, v. 9, n. 2, p. 115–126, 2008.

BORCHARDT, R. A.; ROLSTON, K. V. Antibiotic shortages: effective alternatives in the face of a growing problem. **JAAPA: official journal of the American Academy of Physician Assistants**, v. 26, n. 2, p. 13-18, 2013.

BOSI, P.; MERIALDI, G.; SCANDURRA, S.; MESSORI, S.; BARDASI, L.; NISI, I.; RUSSO, D.; CASSINI, L.; TREVISI, P. Feed supplemented with 3 different antibiotics improved food intake and decreased the activation of the humoral immune response in healthy weaned pigs but had differing effects on intestinal microbiota. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 89, n. 12, p. 4043-4053, 2011.

BOURLIOUX, P. Which alternatives are at our disposal in the anti-infectious therapeutics face to multi-drug resistant bacteria?. **Annales pharmaceutiques françaises**, v. 71, n.3, p. 150–158, 2013.

BOUSKRA, D.; BRÉZILLON, C.; BÉRARD, M.; WERTS, C.; VARONA, R.; BONECA, I. G.; EBERL, G. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. **Nature**, v. 456, n. 7221, p. 507-510, 2008.

BOYEN, F.; HAESBROUCK, F.; VANPARYS, A.; VOLF, J.; MAHU, M.; VAN IMMERSSEEL, F.; RYCHLIK, I.; DEWULF, J.; DUCATELLE, R.; PASMANS, F. Coated fatty acids alter virulence properties of Salmonella Typhimurium and decrease intestinal colonization of pigs. **Veterinary microbiology**, 132, n. 3-4, p. 319-327, 2008.

BRASIL. Instrução Normativa nº 45, de 22 de novembro de 2016. Proíbe, em todo o território nacional, a importação e a fabricação da substância antimicrobiana sulfato de colistina, com a finalidade de aditivo zootécnico melhorador de desempenho na alimentação animal. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 229, 30 de nov. de 2016, seção1, p. 6.

BRAUDE, R.; NEWPORT, M. J. A note on a comparison of two systems for rearing pigs weaned at 2 days of age, involving either a liquid or a pelleted diet. **Animal Science**, v. 24, n. 2, p. 271-274, 1977.

BRIDLE, B. W.; JULIAN, R.; SHEWEN, P. E.; VAILLANCOURT, J. P.; KAUSHIK, A. K. T lymphocyte subpopulations diverge in commercially raised chickens. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 3, p. 183-190, 2006.

BRIGGS, J. L.; MAIER, D. E.; WAKINS, B. A.; BEHNKE, K. C. Effect of Ingredients and Processing Parameters on Pellet Quality. **Poultry Science**, v. 78, p. 1464-71, 1999.

BRITO, B. G.; FILIPPSEN, L. F.; MORES, N.; BRENTANO, L.; BRITO, M. A. V. P. Etiologia da diarreia de leitões lactentes em granjas suínícolas do sudoeste do Paraná. **Semina: Ciências Agrárias**, v.16, n.1, p.13-17, 1995.

BROOKS, P. H.; MORAN, C. A.; BEAL, J. D.; DEMECKOVA, V.; CAMPBELL, A. Liquid feeding for the young piglet. In: VARLEY, M.A.; WISEMAN, J. (Eds.), **The Weaner Pig: Nutrition and Management**. CAB International, Wallingford, pp.153–178, 2001.

BRUININX, E.; VAN DER PEET-SCHWERING, C. M. C.; SCHRAMA, J. W.; VEREIJKEN, P. F. G.; VESSEUR, P. C.; EVERTS, H.; DEN HARTOG, L. A.; BEYNEN, A. C. Individually measured feed intake characteristics and growth performance of group-housed weanling pigs: effects of sex, initial body weight, and body weight distribution within groups. **Journal of Animal Science**, v.79, n. 2, p.301–308, 2001.

BUTAYE, P.; DEVRIESE, L. A.; HAESEBROUCK, F. Antimicrobial growth promoters used in animal feed: effects of less well known antibiotics on Gram-positive bacteria. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 16, p. 175–188, 2003.

CALLESEN, J. Effects of termination of AGP use on pig welfare and productivity. In: Proc. Beyond Antibiotic Growth Promoters in Food Animal Production, 2002, Copenhagen. **Anais...** DanishVet. Inst., Copenhagen, and the Danish Inst. Agri. Sci., Tjele, Denmark, 2002.

CALLESEN, J. 2003. Effects of termination of AGP use on pig welfare and productivity. In: Working papers for the WHO international review panels evaluation, 2003, Geneva. **Anais...** Document WHO/CDS/CPE/ZFK/2003.1a. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2003. p. 43-46.

CAMPBELL, J. M.; CRENSHAW, J. D.; POLO, J. The biological stress of early weaned piglets. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 4, n. 1, p. 19, 2013.

CAO, X. Y.; DONG, M.; SHEN, J. Z.; WU, B. B.; WU, C. M.; DU, X. D.; WANG, Z.; QI, Y. T.; LI, B. Y. Tilmicosin and tylosin have anti-inflammatory properties via modulation of COX-2 and iNOS gene expression and production of cytokines in LPS-induced macrophages and monocytes. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 27, p. 431–438, 2006.

CARROLL, J. A. Can subtherapeutic levels of antibiotics be eliminated from swine diets. **Advances In Pork Production**, v. 14, p. 151-158, 2003.

CASEWELL, M.; FRIIS, C.; MARCO, E.; MCMULLIN, P.; PHILLIPS, I. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 52, n. 2, p. 159-161, 2003.

CASTANON, J. I. R. Review: History of the Use of Antibiotic as Growth Promoters in European Poultry Feeds. **Poultry Science**, v. 86, p. 2466–2471, 2007.

CASTILLO-SOTO, W.L.; KRONKA, R.N.; PIZAURO JR., J.M. et al. Efeito da substituição do farelo de soja pela levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) como fonte protéica em dietas para leitões desmamados sobre a morfologia intestinal e atividade

das enzimas digestivas intestinais. **Archivos Latinoamericanos de Producción Animal**, v.12, n.1, p.21-27, 2004.

CCAC (Canadian Council on Animal Care). **Guide to the care and use of experimental animals**. v. 1, 2nd ed. Ontario, Canadá: CCAC, 1993.

CHAE, B. J.; KANG, H. I.; CHUNG, Y. K. Growth performance and nutrient digestibility in weaned pigs: The effect of pelleting and extrusion of a diet containing a milk product. **Annales of Animal Research Science**, v. 8, p. 74-82, 1997.

CHAE, B. J.; HAN, I. K. Processing effects of feeds in swine: Review. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 11, n. 5, p. 597-607, 1998.

CHAE, B. J.; KANG, H. I.; HAN, I. K.; CHO, W. T.; KIM, J. H.; CHUNG, Y. K.; SHIM, M. S. The effects of corn particle size and pellet size on growth and carcass traits in growing-finishing pigs. **Korean Journal of Animal Nutrition & Feedstuffs**, v. 22, p. 81-86, 1998.

CHAE, B. J.; KIM, Y. G.; HAN, I. K.; KIM, J. H.; CHO, W. T.; HANCOCK, J. D.; KIM, I. H. Effects of particle size and extrusion of maize and sorghum on ileal digestibility and growthperformance in pigs weaned at 14 and 21 days of age. **Journal of Animal and Feed Sciences**, v. 9, n. 4, p. 363-377, 2000.

CHANTZIARAS, I.; BOYEN, F.; CALLENS, B.; DEWULF, J. Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals: a report on seven countries. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, p. 827–834, 2014.

CHENG, G.; HAO, H.; XIE, S.; WANG, X.; DAI, M.; HUANG, L.; YUAN, Z. Antibiotic alternatives: the substitution of antibiotics in animal husbandry? **Frontiers in Microbiology**, v. 5, article 217, p. 1-15, 2014.

CHOCT, M.; SELBY, E. A. D.; CADOGAN, D. J.; CAMPBELL, R. G. Effects of particle size, processing, and dry or liquid feeding on performance of piglets. **Australian Journal of Agricultural Research**, v. 55, p. 237-245, 2004a.

CHOCT, M.; SELBY, E. A. D.; CADOGAN, D. J.; CAMPBELL, R. G. Effect of liquid to feed ratio, steeping time, and enzyme supplementation on the performance of weaner pigs. **Australian Journal of Agricultural Research**, v. 55, p. 247-252, 2004b.

COGLIANI, C.; GOOSSENS, H.; GREKO, C. Restricting antimicrobial use in food animals: lessons from Europe. **Microbe**, v. 6, n. 6, p. 274–279, 2011.

COLLIER, C. T.; SMIRICKY-TJARDES, M. R.; ALBIN, D. M.; WUBBEN, J. E. V.; GABERT, M.; DEPLANCKE, B.; BANE, D.; ANDERSON, D. B.; GASKINS, H. R. Molecular ecological analysis of porcine ileal microbiota responses to antimicrobial

growth promoters. **Journal Animal Science**, Champaign, v. 81, n. 12, p. 3035-3045, 2003.

COLLIGNON, P.; WEGENER, H. C.; BRAAM, P.; BUTLER, C. D. The routine use of antibiotics to promote animal growth does little to benefit protein undernutrition in the developing world. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, n. 7, p. 1007–1013, 2005.

COMMISSION ON ANTIMICROBIAL FEED ADDITIVES. Antimicrobial Feed Additives. Government Official Reports, SOU; Ministry of Agriculture: Stockholm, 1997, p. 132.

COOK, M. E.; TROTT D. L. IgY: immune components of eggs as a source of passive immunity for animals and humans. **World's Poultry Science Journal**, v. 66, n. 2, p. 215–25, 2010.

CORPET, D. E. Microbiological hazards for humans of antimicrobial growth promoter use in animal production. **Revue Médecine Vétérinaire**, v. 12, n. 147, p. 850-862, 1995.

CORTHESEY, B.; GASKINS, H. R.; MERCENIER, A. Cross talk between probiotic bacteria and the host immune system. **Journal of Nutrition**, v. 137, n. 3, p. 781S–790S, 2007.

COSTA, E. R.; SILVA, L. P. G.; SILVA, J. H. V.; CARVALHO, L. E.; CARVALHO, M. X. C. 2006. Desempenho de leitões alimentados com diversas formas físicas da ração. **Ciência Animal Brasileira**, v. 7, n.3, p. 241-247, 2006.

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**, Viçosa, v. 36, n. 3, p. 589-595, 2007.

CROMWELL, G. L.; DAVIS, G. W.; MORROW, W. E.; PRIMO, R. A.; ROZEBOOM, D. W.; SIMS, M. D.; STANISIEWSKI, E. P.; HO C. H. Efficacy of the antimicrobial compound U-82, 127 as a growthpromoter for growing-finishing pigs. **Journal of Animal Science**, v. 74, n. 6, p. 1284-1287, 1996.

CROMWELL, G. L. Antimicrobial and promicrobial agents. In: Lewis, A. J.; Southern, L. L. (Eds). **Swine nutrition**. 2 ed., CRC Press, Boca Raton, FL, 2001. p. 401-426.

CROMWELL, G. L. Why and how antibiotics are used in swine production. **Animal Biotechnology**, v. 13, p. 7–27, 2002.

DANMAP - Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme. Use of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Bacteria from Food Animals, Foods and Humans in Denmark, 2003. Disponível em: <<http://www.danmap.org/>> Acesso em: 02 dezembro 2016.

DANMAP - Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme. Use of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in

Bacteria from Food Animals, Foods and Humans in Denmark, 2004. Disponível em: <<http://www.danmap.org/>> Acesso em: 14 dezembro 2016.

DANMAP - Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme. Use of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Bacteria from Food Animals, Foods and Humans in Denmark. 2010. Disponível em: <<http://www.danmap.org/>> Acesso em: 07 dezembro 2016.

DANMAP - Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme. Use of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Bacteria from Food Animals, Food and Humans in Denmark, 2012. Disponível em: <<http://www.danmap.org/>> Acesso em: 08 dezembro 2016.

DE JONG, J. A.; DE ROUCHEY, J. M.; TOKACH, M. D.; GOODBAND, R. D.; DRITZ, S. S. Effects of different feed mills and conditioning temperature of pelleted diets on nursery pig performance and feed preference from 14 to 50 lb. In: Swine Day, 2014, Manhattan, KS. **Anais...** Manhattan, KS, Kansas State University. Agricultural Experiment Station and Cooperative Extension Service, 2014, p. 287-296.

DE LANGE, C. F. M.; PLUSKE, J. R.; GONG, J.; NYACHOTI, C. M. Strategic use of feed ingredients and feed additives to stimulate gut health and development in young pigs. **Livestock Science**, v. 134, n. 1-3, p. 124–134, 2010.

DENARDIN, C. C.; PICOLLI DA SILVA, L. Estrutura dos grânulos de amido e sua relação com propriedades físico-químicas. **Ciência Rural**, v.39, n.3, p.945-954, 2009.

DEPREZ, P.; DEROOSE, P.; VAN DEN HENDE, C.; MULLE, E.; OYAERT, W. Liquid versus dry feeding in weaned piglets: the influence on small intestine morphology. **Journal of Veterinay Medicine**, Series B, v. 34, n. 1-10, p. 254-259, 1987.

DIBNER, J. J.; BUTTIN, P. Use of organic acids as a model to study the impact of gut microflora on nutrition and metabolism. **The Journal of Applied Poultry Research**, v. 11, p. 453-463, 2002.

DIBNER, J. J.; RICHARDS, J. D. Antibiotic Growth Promoters in Agriculture: History and Mode of Action. **Poultry Science**, v. 84, p. 634–643, 2005.

DONG, G. Z.; PLUSKE, J. R. The low feed intake in newly-weaned pigs: Problems and possible solutions. **Asian Australian Journal of Animal Sciences**, v. 20, n. 3, p. 440-452, 2007.

DOYLE, M. E. 2001. Alternatives to antibiotic use for growth promotion in animal husbandary. **Food Research Institute Briefings**, 2001. Disponível em: <http://www.iatp.org/files/Alternatives_to_Antibiotic_Use_for_Growth_Prom.pdf> Acesso em 30 novembro 2016.

DOYLE, M. P.; LONERAGAN, G. H.; SCOTT, H. M.; SINGER, R. S. Antimicrobial resistance: challenges and perspectives. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 12, n. 2, p. 234-248, 2013.

DOZIER, W. A. Pelet de calidad para obtener carne de ave más económica. **Alimentos Balanceados para Animales**, v.8, p.16-19, 2001.

DRUMMOND, V. O.; PERECMANIS, S. Genes de enterotoxinas e perfil antimicrobiano de *Escherichia coli* isoladas de suínos hígidos no Distrito Federal. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, n.4, p. 1005-1009, 2013.

EBERT, A. R. Uma nova alternativa como promotor de crescimento. **Porkworld**, v. 4, n. 26, p. 62-67, 2005.

EC - European Union. Regulation (Ec) n° 1831/2003 Of The European Parliament and of The Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition. **Official Journal of the European Union**, L 268/29, 2003. Disponível em: <<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX%3A32003R1831>> Acesso em: 15 outubro de 2014.

EDGE, H. L.; DALBY, J. A.; ROWLINSON, P.; VARLEY, M. A. The effect of pellet diameter on the performance of young pigs. **Livestock Production Science**, v. 97, n. 2-3, p. 203-209, 2005.

EFSA. Scientific opinion of the panel on biological hazards on a request from health and consumer protection, Directorate General, European Commission on Microbiological Risk Assessment in feedingstuffs for food-producing animals. **The EFSA Journal**, v. 720, p. 1-84, 2008.

EISENSTEIN, B.; HERMSEN, E. D. Resistant infections: a tragic irony in modern medicine. **APUA Clinical Newsletter**, v. 30, p. 11-12, 2012.

ELLIOTT, S. D.; BARNES, E. M. Changes in serological type and antibiotic resistance on Lancefield group D streptococci in chickens receiving dietary chlortetracycline. **The Journal of General and Applied Microbiology**, v. 20, p. 426-433 1959.

ELWINGER, K.; ENGSTROM, E.; BERNDSTON, B.; FOSSUM, O.; WALDENSTEDT, L. Effect of antibiotic growth promoters and anticoccidials on growth of *Clostridium perfringens* in the caeca and on performance of broiler chickens. **Acta veterinaria Scandinavica**, v. 39, n. 4, p. 433-441, 1998.

EMBORG, H.; ERSBOLL, A. K.; HEUER, O. E.; WEGENER, H. C. The effect of discontinuing the use of antimicrobial growth promoters on the productivity in the Danish broiler production. **Preventive veterinary medicine**, v. 50, n. 1-2, p. 53-70, 2001.

EMBORG, H. D.; ERSBOLL, A. K.; HEUER, O. E.; WEGENER, H. C. Effects of termination of antimicrobial growth promoter use for broiler health and productivity. In:

Working papers for the WHO international review panel's evaluation, 2002, Geneva. **Anais...** Document WHO/CDS/CPE/ZFK/2003.1a. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2002. p. 38-41.

ENSMINGER, M.E. Processing effects on nutrition. In: MCELLHINEY, R. R. (Ed.) **Feed Manufacturing Technology III**. American Feed Industry Association, Inc., Arlington, VA, 1985. p. 529.

European Medicines Agency. Sales of veterinary antimicrobial agents in 25 EU/EEA countries in 2011. Third ESVAC report, 2013. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/10/WC500152311.pdf> Acesso em: 12 dezembro 2016.

EVANS, M. C.; WEGENER, H. C. Antimicrobial growth promoters and *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. in poultry and swine, Denmark. **Emerging Infectious Diseases**, v. 9, n. 4, p. 489-492, 2003.

FALK, D. Feed Manufacturing Technology III. In: MCELLHINEY, R. R. (Ed). **American Feed Industry Association**. Arlington, VA, 1985.

FAO - Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação. **Addressing antimicrobial resistance (AMR)**. Food and Agriculture Organization of the United Nations: Highlights July - Food Safety and Quality, 2013.

FAOSTAT - Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2014. Disponível em: <<http://faostat.fao.org/site/569/DesktopDefault.aspx?PageID=569#ancor>> Acesso em: 13 novembro 2016.

FAOSTAT - Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2015. Disponível em: <<http://faostat.fao.org/site/569/DesktopDefault.aspx?PageID=569#ancor>> Acesso em: 10 novembro 2016.

FDA – Food and Drug Administration. **Guidance for Industry #209**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/animalveterinary/guidancecomplianceenforcement/guidanceforindustry/ucm216936.pdf>> Acesso em: 03 dezembro 2016.

FDA - Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. Public Health Service Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Office of Surveillance and Epidemiology. **Drug use review**, 2012a. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM319435.pdf>> Acesso em 19 dezembro 2016.

FDA - Food and Drug Administration. Center for Veterinary Medicine, Food and Drug Administration. New animal drugs and new animal drug combination products administered in or on medicated feed or drinking water of foodproducing animals: recommendations for drug sponsors for voluntarily aligning product use conditions with GFI #209. **Guidance for Industry #213**, 2012b, p. 1–18. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM299624.pdf>> Acesso em: 10 novembro 2016.

FDA - Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. **2011 Summery report on antimicrobials sold or distributed for use in food-producing animals**, 2014. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/forindustry/userfees/animaldruguserfeeactadufa/ucm338170.pdf>> Acesso em: 07 novembro 2016.

FEDALTO, L. M.; TKACZ, M.; ADER, L. P. Probióticos na alimentação de leitões do desmame aos 63 dias de idade. **Archives of Veterinary Science** v. 7, n. 1, p. 83-88, 2002.

FILHO, T. F.; FÁVARO, J. R. C.; INGBERMAN, M.; BEIRÃO, B. C.; INOUE, A.; GOMES, L.; CARON, L. F. Effect of spray *Escherichia coli* vaccine in the immunity of poultry. **Avian Diseases**, v. 57, p. 671-676, 2013.

FLEMING, A. On the antibacterial action of cultures of a penicillum, with special reference to their use in the isolation of B. influenza. **British journal of experimental pathology**, v. 10, n. 3, p. 226–236, 1929.

FRASER-MOODIE, W. Struggle against infection. **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, v. 64, n. 1, p. 87–94, 1971.

FREDERICK, B.; VAN HEUGTEN, E. Palatability and flavors in swine nutrition. Raleigh, North Carolina: North Carolina State University, 2003. Publication n°. ANS02–821S. Disponível em: <http://www.ncsu.edu/project/swine_extension/publications/factsheets/821s.htm> Acesso em: 20 de nov. de 2016.

GADZIRAYI, C.T.; MUTANDWA, E.; CHIHIYA, J.; MLAMBO, R. A Comparative Economic Analysis of Mash and Pelleted Feed in Broiler Production under Deep Litter Housing System. **International Journal of Poultry Science**, v.7, p.629-631, 2006.

GAGGIÀ, F.; MATTARELLI, P.; BIAVATI, B. Review: Probiotics and prebiotics in animal feeding for safe food production. **International Journal of Food Microbiology** v. 141, n. 1, p. S15–S28, 2010.

GALLOIS, M.; ROTHKOTTER, H. J.; BAILEY, M.; STOKES, C. R.; OSWALD, I. P. Natural alternatives to in-feed antibiotics in pig production: can immunomodulators play a role? **Animal: an international journal of animal bioscience**, v. 3, n. 12, p. 1644-1661, 2009.

GARCIA-MIGURA, L.; SANCHEZ-VALENZUELA, A. J.; JENSEN, L. B. Presence of glycopeptide-encoding plasmids in enterococcal isolates from food and humans in Denmark. **Foodborne pathogens and disease**, v. 8, n. 11, p.1191-1197, 2011.

GARCIA, G. G.; SILVEIRA, J. C. G. Comparação entre formas físicas da ração no desempenho de leitões do desmame aos 70 dias de idade. **Ciência Rural**, v. 25, n. 1, p. 151-156, 1995.

GASKINS, H. R.; COLLIER, C. T.; ANDERSON, D. B. Antibiotics as growth promotants: mode of action. **Animal Biotechnology**, v. 13, n. 1, p. 29–42, 2002.

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

GEARY, T. M.; BROOKS, P. H.; MORGAN, D. T.; CAMPBELL, A.; RUSSELL, P. J. Performance of weaner pigs fed ad libitum with liquid feed at different dry matter concentrations. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 72, n.1, p. 17-24, 1996.

GILBERTSON, T. A.; FONTENOT, D. T.; LIU, L. D.; ZHANG, H.; MONROE, W. T. Fatty acid modulation of K⁺ channels in taste receptor cells: gustatory cues for dietary fat. **American journal of physiology. Cell physiology**, v. 272, p. C1203–C1210, 1997.

GOFF, S. A.; KLEE, H. J. Plant volatile compounds: Sensory cues for health and nutritional value? **Science**, v. 311, n. 5762, p. 815–819, 2006.

GOMES, P. C.; SOBESTIANSKY, J.; BRITO, J. R. F.; BELLAVER, C.; PACHECO, C. R. V. M. Colistina e zinco bacitracina como aditivos para suínos. **Comunicado Técnico 18, Embrapa Suínos e Aves - CNPSA**, Concórdia, SC, p. 1-2, 1981.

GOMEZ, G. G.; PHILIPS, O.; GOFORTH, R. A. Effect of immunoglobulin source on survival, growth and haematological and immunological variables in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 76, n.1, p. 1–7, 1998.

GONZALES-ESQUERRA, R.; LEESON, S. Studies on the metabolizable energy content of ground full-fat flaxseed fed in mash, pellet and crumbled diets assayed with birds of different ages. **Poultry Science**, v. 79, n.11, p. 1603-1607, 2000.

GOODBAND, R. D.; TOKACH, M. D.; NELSEN, J. L. The effects of diet particle size on animal performance. **MF-2050. Feed Manufacturing**. Kansas State University Agricultural Experiment Station and Cooperative Extension Service, Manhattan, KS, 1995.

GONG, J.; YU, H.; LIU, T.; LI, M.; SI, W.; LANGE, C. F. M.; DEWEY, C. Characterization of ileal bacterial microbiota in newly-weaned pigs in response to feeding lincomycin, organic acids or herbal extract. **Livestock Science**, v. 116, n. 1-3, p. 318–322, 2008.

GORIS, H.; DAENEN, S.; HALIE, M. R.; VAN DER WAAIJ, D. Effect of intestinal flora modulation by oral polymyxin treatment on hemopoietic stem cells kinetics in mice. **Acta Haematologica**, v. 76, p. 44-49, 1986.

GRAHAM, J. P.; BOLAND, J. J.; SILBERGELD, E. Growth promoting antibiotics in food animal production: an economic analysis. **Public Health Reports**, v. 122, n. 1, p. 79–87, 2007.

GRAHAM, J. P.; EVANS, S. L.; PRICE, L. B.; SILBERGELD, E. K. Fate of antimicrobial-resistant enterococci and staphylococci and resistance determinants in stored poultry litter. **Environmental research**, Section A, v. 109, n. 6, p. 682–689, 2009.

GRAVE, K.; JENSEN, V. F.; ODENSVIK, K.; WIERUP, M.; BANGEN, M. Usage of veterinary therapeutic antimicrobials in Denmark, Norway and Sweden following termination of antimicrobial growth promoter use. **Preventive veterinary medicine**, v. 75, n. 1-2, p. 123-132, 2006.

GREENWOOD, C. T. Organization of starch granules. In: PIGMAN, W.; HORTON, D. (Ed). **The Carbohydrates, Chemistry and Technology**. 2. ed. Academic Press: London, UK, 1970. p. 471.

GREKO, C. Safety aspects on non-use of antimicrobials as growth promoters. In: Piva, A.; Bach Knudsen, K. E.; Lindberg, J. E. (Ed). **Gut Environment of Pigs**. Nottingham University Press: Nottingham, UK, 2001. p. 219-230.

GRUYS, E.; TOUSSAINT, M. J. M.; NIEWOLD, T. A.; KOOPMANS, S. J.; VAN DIJK, E.; MELOEN, R. H. Monitoring health by values of acute phase proteins. **Acta Histochemica**, v. 108, p. 229–232, 2006.

GULLBERG, E.; CAO, S.; BERG, O. G.; ILBACK, C.; SANDEGREN, L.; HUGHES, D.; ANDERSSON, D. I. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. **PLOS Pathogens**, v. 7, n. 7, p. e1002158, 2011.

HAESE, D.; SILVA, B. A. N. Antibióticos como promotores de crescimento em monogástricos. **Revista Eletrônica Nutritime**, v. 1, n. 1, p. 7-19, 2004.

HALAS, D.; HEO, J. M.; HANSEN, C. F.; KIM, J. C.; HAMPSON, D. J.; MULLAN, B. P.; PLUSKE, J. R. Organic acids, prebiotics and protein level as dietary tools to control the weaning transition and reduce post-weaning diarrhoea in piglets. **CAB Reviews Perspectives in Agriculture Veterinary Science Nutrition and Natural Resources**, v. 2, n. 79, p. 13, 2007.

HALD, T.; DANILO, M. A.; WONG, L. F.; AARESTRUP, F. M. The attributions of human infections with antimicrobial resistant Salmonella bacteria in Denmark to sources of animal origin. **Foodborne pathogens and disease**, v. 4, n. 3, p. 313-326, 2007.

HAMMERUM, A. M.; LESTER, C. H.; NEIMANN, J.; PORSBO, L. J.; OLSEN, K. E. P.; JENSEN, L. B.; EMBORG, H-D.; WEGENER, H. C.; FRIMODT-MOLLER, N. A vancomycin-resistant Enterococcus faecium isolate from a Danish health volunteer,

detected 7 years after the ban of avoparcin is possibly related to pig isolates. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 53, n. 3, p. 547-549, 2004.

HAMMERUM, A. M.; HEUER, O. E.; EMBORG, H-D.; BAGGER-SKJØT, L.; JENSEN, V. F.; ROGUES, A-M.; SKOV, R. L.; AGERSØ, Y.; BRANDT, C. T.; SEYFARTH, A. M.; MULLER, A.; HOVGAARD, K.; AJUFO, J.; BAGER, F.; AARESTRUP, F. M.; FRIMODT-MØLLER, N.; WEGENER, H. C.; MONNET, D. L. Danish integrated antimicrobial resistance monitoring and research program. **Emerging infectious diseases**, v. 13, n. 11, p. 1632-1639, 2007a.

HAMMERUM, A. M.; HEUER, O. E.; LESTER, C. H.; AGERSØ, Y.; SEYFARTH, A. M.; EMBORG, H-D.; FRIMODT-MØLLER, N.; MONNET, D. L. Comment on: withdrawal of growth-promoting antibiotics in Europe and its effects in relation to human health. **International journal of antimicrobial agents**, v. 30, n. 5, p. 466-468, 2007b.

HAMMERUM, A. M.; HEUER, O. E. Human health hazards from antimicrobial resistant *Escherichia coli* of animal origin. **Clinical infectious diseases**, v. 48, n. 7, p. 916–21, 2009.

HAMMERUM, A. M.; LESTER, C. H.; HEUER, O. E. Antimicrobial-resistant enterococci in animals and meat: a human health hazard? **Foodborne pathogens and disease**, v. 7, n. 10, p. 1137-1146, 2010.

HAMPSON, D. J. Postweaning *Escherichia coli* diarrhoea in pigs. In: GYLES, C. L. (Ed). ***Escherichia coli* in Domestic Animals and Humans**. Wallingford UK: CAB International, 1994. p. 171–191.

HAN, Y. K.; THACKER, P. A.; YANG, J. S. Effects of duration of liquid feeding on performance and nutrient digestibility in weaned pigs. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 19, n. 3, p. 396-401, 2006.

HANCOCK, J. D.; TRAYLOR, S. L.; HINES, R. H. Effect of diet form and fines in pelleted diets on growth performance of nursery pigs. **Journal of Animal Science**, v. 77, n. 1, p. 214, 1994.

HANCOCK, J. D.; BEHNKE, K. C. Use of ingredient and diet processing technologies to produce quality feeds for pigs. In: LEWIS, A.J.; SOUTHER, L.L. (Eds.) **Swine Nutrition**. 2. ed. CRS Press: Boca Raton, FL, USA, 2001. p. 469-492.

HANCOCK, J. D.; TRAYLOR, S. L.; HINES, R. H. Effect of diet form and fines in pelleted diets on growthperformance of nursery pigs. **Journal of Animal Science**, v. 77, n. 1, p. 214, 1994.

HANSEN, J. A.; NELSSSEN, J. L.; TOKACH, M. D.; GOODBAND, R. D.; KATS, L. J.; FRIESEN, K. G. Effects of a grind and mix high nutrient density diet on starter pig performance. **Journal of Animal Science**, v. 70, n. 1, p. 59, 1992.

HARDY, B. The issue of antibiotic use in the livestock industry: what have we learned? **Animal Biotechnology**, v. 13, p. 129–147, 2002.

HAYES, D. J.; JENSEN, H. H.; BACKSTROM, L.; FABIOSA, J. Economic impact of a ban on the use of over the counter antibiotics in US swine rations. **International Food and Agribusiness Management Review**, v. 4, p. 81-97, 2001.

HEALY, B. J.; HANCOCK, J. D.; KENNEDY, G. A.; BRAMEL-COX, P. J.; BEHNKE, K. C.; HINES, R. H. Optimum particle size of corn and hard and soft sorghum for nursery pigs. **Journal of Animal Science**, v. 72, p. 2227-2236, 1994.

HEO, J. M.; KIM, J. C.; HANSEN, C. F.; MULLAN, B. P.; HAMPSON, D. J.; MARIBO, H.; KJELDSSEN, N.; PLUSKE, J. R. Effects of dietary protein level and zinc oxide supplementation on the incidence of post-weaning diarrhea in weaner pigs challenged with an enterotoxigenic strain of *Escherichia coli*. **Livestock Science**, v. 133, n. 1-3, p. 210-213, 2010.

HEO, J. M.; OPAPEJU, F. O.; PLUSKE, J. R.; KIM, J. C.; HAMPSON, D. J.; NYACHOTI, C. M. Gastrointestinal health and function in weaned pigs: a review of feeding strategies to control post-weaning diarrhoea without using in-feed antimicrobial compounds. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 97, n. 2, p. 207-237, 2013.

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

HOLT, J. P.; VAN HEUGTEN, E.; GRAVES, A. K.; SEE, M. T.; MORROW, W. E. M. Growth performance and antibiotic tolerance patterns of nursery and finishing pigs fed growth-promoting levels of antibiotics. **Livestock Science**, v. 136, p. 184-191, 2011.

HONGTRAKUL, K.; GOODBAND, R. D.; BEHNKE, K. C.; NELSSSEN J. L.; TOKACH, M. D.; BERGSTROM, J. R.; NESSMITH, JR.; W. B.; KIM, I. H. The effects of extrusion processing of carbohydrate sources on weanling pig performance. **Journal of Animal Science**, v. 76, p. 3034-3042, 1998.

HUMPHREY, T. J.; JORGENSEN, F.; FROST, J. A.; WADDA, H.; DOMINGUE, G.; ELVISS, N. C., GRIGGS, D. J.; PIDDOCK, L. J. Prevalence and subtypes of ciprofloxacin-resistant *Campylobacter* spp. in commercial poultry flocks before, during, and after treatment with fluoroquinolones. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 49, n. 2, p. 690–698, 2005.

JABES, D. The antibiotic R&D pipeline: an update. **Current opinion in microbiology**, v. 14, n. 5, p. 564–569, 2011.

JACELA, J. Y.; DEROUCHAY, J. M.; TOKACH, M. D.; GOODBAND, R. D.; NELSSSEN, J. L.; RENTER, D. G.; DRITZ, S. S. Feed additives for swine: Fact sheets – acidifiers

and antibiotics. **Journal of Swine Health and Production**, v. 17, n. 15, p. 270-275, 2009.

JAKOBSEN, L.; SPANGHOLM, D. J.; PEDERSEN, K.; JENSEN, L. B.; EMBORG, H. D.; AGERSØ, Y.; AARESTRUP, F. M.; HAMMERUM, A. M.; FRIMODT-MØLLER, N. Broiler chickens, broiler chicken meat, pigs and pork as sources of ExPEC related virulence genes and resistance in *Escherichia coli* isolates from community-dwelling humans and UTI patients. **International journal of food microbiology**, v. 142, n. 1-2, p. 264-272, 2010a.

JAKOBSEN, L.; KURBASIC, A.; SKJØT-RASMUSSEN, L.; EJRNÆS, K.; PORSBO, L. J.; PEDERSEN, K.; JENSEN, L. B.; EMBORG, H. D.; AGERSØ, Y.; OLSEN, K. E. P.; AARESTRUP, F. M.; FRIMODT-MØLLER, N.; HAMMERUM, A. M. *Escherichia coli* isolates from broiler chicken meat, broiler chickens, pork, and pigs share phylogroups and antimicrobial resistance with community-dwelling humans and patients with urinary tract infection. **Foodborne pathogens and disease**, v. 7, n. 5, p. 537-547, 2010b.

JENSEN, A. H.; BECKER, D. E. Effect of pelleting diets and dietary components on the performance of young pigs. **Journal of Animal Science**, v. 24, p. 392-397, 1965.

JENSEN, B. B.; MIKKELSEN, L. L. 1998. Feeding liquid diets to pigs. In: Garnsworthy, P. C.; Wiseman, J. (Eds.) **Recent advances in animal nutrition**. Nottingham University Press: Loughborough, UK, 1998. p. 107-126.

JENSEN, V. F.; NEIMANN, J.; HAMMERUM, A. M.; MØLBAK, K.; WEGENER, H. C. Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? An unbiased review? **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 54, p. 274-275, 2004.

JENSEN, H.; HAYES, D. J. Impact of Denmark's ban on antimicrobials for growth promotion. **Current Opinion in Microbiology**, v. 19, p. 30-36, 2014.

JOHNSON, P. J.; TOWNSEND, J. P.; BØHN, T.; SIMONSEN, G. S.; SUNDSFJORD, A.; NIELSEN, K. M. Factors affecting the reversal of antimicrobial-drug resistance. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 9, n. 6, p. 357-364, 2009.

JOHNSTON, S. L.; HINES, R. H.; HANCOCK, J. D.; BEHNKE, K. C.; TRAYLOR, S. L.; CHAE, B. J.; HAN, IN K. Effects of expander conditioning of complex nursery diets on growth performance of weanling pigs. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 12, n. 3, p. 395-399, 1999.

JONES, P. W.; TARRANT, M. E. The Effect of Various Factors on the Efficacy of Tylosin as a Growth Promoter in Clinically Healthy Pigs. **Animal Science**, v. 34, n. 2, p. 115-121, 1982.

JONES, F. T.; RICKE, S. C. Observations on the history of the development of antimicrobials and their use in poultry feeds. **Poultry science**, v. 82, n. 4, p. 613-617, 2003.

JUKES, T. H.; STOKSTAD, E. L. R.; TAYLOR, R. R.; COMBS, T. J.; EDWARDS, H. M.; MEADOWS, G. B. Growth promoting effect of aureomycin on pigs. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 26, p. 324–330, 1950.

JUKES, T. H. Antibiotics in animal feeds and animal production. **Bioscience**, v. 22, p. 526-534, 1972.

KIL, D. Y.; STEIN, H. H. Invited Review: Management and feeding strategies to ameliorate the impact of removing antibiotic growth promoters from diets fed to weanling pigs. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 90, n. 4, p. 447-460, 2010.

KIM, J. H.; HEO, K. N.; ODLE, J.; HAN IN. K.; HARRELL, R. J. Liquid diets accelerate the growth of early-weaned pigs and the effects are maintained to market weight. **Journal of Animal Science**, v. 79, n. 2, p. 427-434, 2001.

KIM, I. H.; HANCOCK, J. D.; HONG, J. W.; CABRERA, M. R.; HINES, R. H.; BEHNKE, K. C. Corn particle size affects nutritional value of simple and complex diets for nursery pigs and broilers chicks. **Asian-Australian Journal of Animal Science**, v. 15, n. 6, p. 872-877, 2002.

KIM, H. B.; BOREWICZ, K.; WHITE, B. A.; SINGER, R. S.; SREEVATSAN, S.; TU, Z. J.; ISAACSON, R. E. Microbial shifts in the swine distal gut in response to the treatment with antimicrobial growth promoter, tylosin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, USA, v. 109, p. 15485–15490, 2012.

KIMURA, K.; MCCARTNEY, A. L.; MCCONNELL, M. A.; TANNOCK, G. W. Analysis of fecal populations of bifidobacteria and lactobacilli and investigation of the immunological responses of their human hosts to the predominant strains. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 63, p. 3394–3398, 1997.

KITAWORNAT, A.; ZIMMERMAN, J. J. Toward a better understanding of pig behavior and pig welfare. **Animal Health Research Review**, v. 12, n.1, p. 25-32, 2011.

KJELDSEN, N. Producing pork without antibiotic growth promoters: the Danish experience. **Advanced Pork Production**, v. 13, p. 107-115, 2002.

KJELDSEN, N. Effects of the ban on antimicrobial feed additives on pig production in Denmark. **Pig Journal**, 2006, v. 57, p. 131-139, 2006.

KLEIN, A. A. Pontos críticos do controle de qualidade em fábricas de ração – uma abordagem prática. **Anais... SIMPÓSIO INTERNACIONAL ACAV – EMBRAPA SOBRE NUTRIÇÃO DE AVES**, 1. (EMBRAPA - CNPSA. Documentos, 56). p. 1-19, 1999.

KONSTANTINOV, S. R.; FAVIER, C. F.; ZHU, W. Y.; WILLIAMS, B. A.; KLÜß, J.; SOUFFRANT, W. B.; DE VOS, W. M.; AKKERMANS, A. D. L.; SMIDT, H. Microbial

diversity studies of the porcine gastrointestinal ecosystem during weaning transition. **Animal Research**, v. 53, p. 317-324, 2004.

KONSTANTINOV, S. R.; AWATI, A. A.; WILLIAMS, B. A.; MILLER, B. G.; JONES, P.; STOKES, C. R.; AKKERMANS, A. D.; SMIDT, H.; DE VOS, W. M. Postnatal development of the porcine microbiota composition and activities. **Environmental Microbiology**, v. 8, p. 1191-1199, 2006.

KYRIAZAKIS, I.; EMMANS, G. C. The voluntary feed intake of pigs given feeds based on wheat bran, dried citrus pulp and grass meal, in relation to measurements of feed bulk. **The British journal of nutrition**, v. 73, n. 2, p. 191-207, 1995.

KYRIAKIS, S. C.; BOURTZI-HATZOPOULOU, E.; ALEXOPOULOS, C.; KRITAS, S. K.; POLYZOPOULOU, Z.; LEKKAS, S.; GARDEY, L. Field evaluation of the effect of in-feed doxycycline for the control of ileitis in weaned pigs. **Journal of veterinary medicine, Series B**, v. 49, n. 7, p. 317-321, 2002.

LAINÉ, T.; YLIAHO, M.; MYLLYS, V.; POHJANVIRTA, T.; FOSSI, M.; ANTTILA, M. The effect of antimicrobial growth promoter withdrawal on the health of weaned pigs in Finland. **Preventive veterinary medicine**, v. 66, n. 1-4, p. 163-74, 2004.

LAITAT, M.; VANDENHEEDE, M.; DESIRON, A.; CANART, B.; NICKS, B. Comparison of performance, water intake and feeding behaviour of weaned pigs given either pellets or meal. **Animal Science**, v. 69, n. 3, p. 491-499, 1999.

LAITAT, M.; VANDENHEEDE, M.; DÉSION, A.; CANART, B.; NICKS, B. Influence of diet form (pellets or meal) on the optimal number of weaned pigs per feeding space. **Journal of Swine Health and Production**, v. 12, n. 6, p. 288-295, 2004.

LALLES, J. P.; BOSI, P.; SMIDT, H.; STOKES, C. R. Nutritional management of gut health in pigs around weaning. **The Proceedings of the Nutrition Society**, v. 66, n. 2, p. 240-268, 2007.

LALLÈS, J. P.; BOSI, P.; SMIDT, H.; STOKES, C. R. Weaning - a challenge to gut physiologists. **Livestock Science**, v. 108, n. 1-3, p. 82-93, 2007.

LALLÈS, J. P. Nutrition and gut health of the young pig around weaning: what news? **Archiva Zootechnica**, v. 11, n. 1, p. 5-15, 2008.

LALLÈS, J. P.; BOSI, P.; JANCZYK, P.; KOOPMANS, S. J.; TORRALLARDONA, D. Impact of bioactive substances on the gastrointestinal tract and performance of weaned piglets: a review. **Animal**, v. 3, n. 12, p. 1625-1643, 2009.

LARA, L. J. C.; BAIÃO, N. C.; ROCHA, J. S. R.; LANA, A. M. Q.; CANÇADO, S. V.; FONTES, D. O.; LEITE, R. S. Influência da forma física da ração e da linhagem sobre o desempenho e rendimento de cortes de frangos de corte. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 60, n. 4, p. 970-978, 2008.

LARA, L. J. C.; CAMPOS, W. E.; BAIÃO, N. C.; LANA, A. M. Q.; CANÇADO, S. V.; ROCHA, J. S. R.; POMPEU, M. A.; BARBOSA, V. M. Efeitos da forma física da ração e da linhagem de frangos de corte sobre a digestibilidade dos nutrientes e determinação de energia líquida. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, n. 6, p. 1849-1857, 2013.

LARSON, D. A. Dietary preference and its relationship to feed intake. In Symposium: Intake by Feedlot Cattle. Oklahoma Agric. Exp. Stn. P-942. Oklahoma State Univ., 1995, Stillwater. **Anais...** Oklahoma Agric. Exp. Stn. P-942. Oklahoma State Univ., Stillwater., 1995, p. 312–325.

LARSSON, A. E.; MELGAR, S.; REHNSTRÖM, E.; MICHAËLSSON, E.; SVENSSON, L.; HOCKINGS, P.; OLSSON, L. E. Magnetic resonance imaging of experimental mouse colitis and association with inflammatory activity. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 12, p. 478–485, 2006.

LAVOREL, O.; FEKETE, J.; LEUILLET, M. A comparative study concerning the utilization of pellets of different diameters by the weaned piglet. **Annales de zootechnie**, INRA/EDP Sciences, v. 31, n.3, p. 338-339, 1982.

LAVOREL, O.; FEKETE, J.; LEUILLET, M. A comparative study concerning the utilization of pellets of different diameters by the weaned piglet. In: 14th French Swine Research Day, 1984. **Anais...** Institut National de la Recherche Agronomique, 1984. p. 36.

LAXMINARAYAN, R.; DUSE, A.; WATTAL, C.; ZAIDI, A. K.; WERTHEIM, H. F.; SUMPRADIT, N.; Vlieghe, E.; HARA, G. L.; GOULD, I. M.; GOOSSENS, H.; GREKO, C.; SO A. D.; BIGDELI, M.; TOMSON, G.; WOODHOUSE, W.; OMBAKA, E.; PERALTA, A. Q.; QAMAR, F. N.; MIR, F.; KARIUKI, S.; BHUTTA, Z. A.; COATES, A.; BERGSTROM, R.; WRIGHT, G. D.; BROWN, E. D.; CARS, O. Antibiotic resistance-the need for global solutions. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 13, n. 12, p. 1057–1098, 2013.

LE DIVIDICH, J.; SÈVE, B. Effects of underfeeding during the weaning period on growth, metabolism, and hormonal adjustments in the piglet. **Domestic animal endocrinology**, v. 19, n. 2, p. 63-74, 2000.

LE GALL, M.; WARPECHOWSKI, M.; JAGUELIN-PEYRAUD, Y.; NOBLET, J. Influence of dietary fibre level and pelleting on the digestibility of energy and nutrients in growing pigs and adult sows. **Animal: an international journal of animal bioscience**, v. 3, n. 3, p. 352–359, 2009.

LECCE, J. G.; ARMSTRONG, W. D.; CRAWFORD, P. C.; DUCHARME, G. A. Nutrition and management of early weaned piglets: liquid vs dry feeding. **Journal of Animal Science**, v. 48, p. 1007-1014, 1979.

LEVY, S. B. Microbial resistance to antibiotics. An evolving and persistent problem. **Lancet**, v. 2, n. 8289, p. 83–88, 1982.

LEWIS, L. L.; STARK, C. R.; FAHRENHOLZ, A. C.; GONCALVES, M. A. D.; DEROUCHÉY, J. M.; JONES, C. K. Effects of pelleting conditioner retention time on nursery pig growth performance. **Journal of Animal Science**, v. 93, n. 3, p. 1098–1102, 2015.

LIMA, G. J. M.; MORÉS, N.; SANCHES, R. L. As diarreias nutricionais na suinocultura. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 37, n. 1, p. 17-30, 2009.

LONGPRÉ, J.; FAIRBROTHER, J. M.; FRAVALO, P.; ARSENAULT, J.; LEBEL, P.; LAPLANTE, B.; SURPRENANT, C.; MASSÉ, D.; LETELLIER, A. Impact of mash feeding versus pellets on propionic/butyric acid levels and on total *Escherichia coli* load in the gastrointestinal tract of growing pigs. **Journal of Animal Science**, v. 94, n. 3, p. 1053-1063, 2016.

LOVATTO, P. A.; OLIVEIRA, V.; HAUPTLI, L.; HAUSCHILD, L.; CAZARRÉ, M. M. Alimentação de leitões na creche com dietas sem aditivos antimicrobianos, com alho (*Allium sativum*, L.) ou colistina. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 35, n. 3, p. 656-659, 2005.

LOWE, R. Judging Pellet Stability as Part of Pellet Quality. **Feed Technology**, v. 9, n. 2, p. 15-19, 2005.

LUNA, U. V.; CARAMORI JÚNIOR, J. G.; CORRÊA, G. S. S.; KIEFER, C.; SOUZA, M. A.; VIEITES, F. M.; CRUZ, R. A. S.; ASSIS, S. D. Mananoligossacarídeo e β -glucano em dietas de leitões desmamados. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 67, n. 2, p. 591-599, 2015.

LUPP, C.; FINLAY, B. B. Intestinal microbiota. **Current Biology**, v. 15, n. 7, p. R235-R236, 2005.

MACFARLANE, G. **Alexander Fleming: the man and the myth**. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1984.

MAKKINK, C.; NEGULESCU, G. P.; GUIXIN, Q.; VERSTEGEN, M. W. A. Effect of dietary protein source on feed intake, growth, pancreatic enzyme activities and jejunal morphology in newly-weaned piglets. **British Journal of Nutrition**, v. 72, p. 353-368, 1994.

MAPA - MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. Tabela de aditivos antimicrobianos, anticoccidianos e agonistas com uso autorizado na alimentação animal. 2015. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Alimenta%C3%A7%C3%A3o%20Animal/ADITIVOS%20AUTORIZADOS%20COMO%20MD%20e%20ANTICOCCIDIANOS%20015%20-%202025%20abril%20-%20Portal%20MAPA.pdf> Acesso em: 19 jul. 2016.

MAPA - MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. LIMA, J. Uso de substância antimicrobiana em rações animais é proibido. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/comunicacao/noticias/2016/11/uso-de-substancia-antimicrobiana-em-racoes-animais-e-proibido>> Acesso em: 26 de dez. de 2016.

MARON, D. F.; SMITH, T. J.; NACHMAN, K. E. Restrictions on antimicrobial use in food animal production: an international regulatory and economic survey. **Globalization and Health**, v. 9, p. 48, 2013.

MARCOLLA, C. S.; RIBEIRO, A. M. L. Efeitos do fornecimento de dietas pré-desmame para leitões: uma revisão. **Boletim de Indústria Animal**, Nova Odessa, v. 72, n. 1, p. 77-90, 2015.

MARSHALL, B. M.; LEVY, S. B. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. **Clinical microbiology reviews**, v. 24, n. 4, p. 718–733, 2011.

MARTEL, A.; DEVRIESE, L. A.; CAUWERTS, K.; DE GUSSEM, K.; DECOSTERE, A.; HAESEBROUCK, F. Susceptibility of *Clostridium perfringens* strains from broiler chickens to antibiotics and anticoccidials. **Avian pathology**, v. 33, n. 1, p. 3–7, 2004.

MARTINEZ, J. L. Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. **Environmental Pollution**, v. 157, n. 11, p. 2893-2902, 2009.

MARTINEZ, J. F.; AMORIM, A. B.; FARIA, D. E.; NAKAGI, V. S.; SARTORI, M. M. P.; MARQUES, M. F. Palatabilizantes em dietas de leitões recém-desmamados. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 66, n. 4, p. 1207-1215, 2014.

MAVROMICHALIS, I.; BAKER, D. H. Effects of pelleting and storage of a complex nursery pig diet on lysine bioavailability. **Journal of Agriculture Science**, v. 78, p. 341-347, 2000.

MEDEL, P.; LATORRE, M. A.; DE BLAS, C.; LAZARO, R.; MATEOS, G. G. Heat processing of cereals in mash or pellet diets for young pigs. **Animal Feed Science and Technology**, v. 113, n. 1-4, p. 127-140, 2004.

MEEK, R. W.; VYAS, H.; PIDDOCK, L. J. V. Nonmedical Uses of Antibiotics: Time to Restrict Their Use? **PLoS biology**, v. 13, n. 10, p. 1-11, 2015.

MENDES, C. A. C.; BURDMANN, E. A. Polimixinas: revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, n. 6, p. 752-759, 2009.

MICHAEL, G. B.; KADLEC, K.; SWEENEY, M. T.; BRZUSZKIEWICZ, E.; LIESEGANG, H.; DANIEL, R.; MURRAY, R. W.; WATTS, J. L.; SCHWARZ, S. ICEPmu1, an integrative conjugative element (ICE) of *Pasteurella multocida*: analysis of the regions

that comprise 12 antimicrobial resistance genes. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 67, n. 1, p. 84–90, 2012.

MIGUEL, W. C.; TRINDADE NETO, M. A.; BERTO, D. A.; KOBASHIGAWA, E.; GANDRA, E. R. S. Suplementação de acidificantes em rações de leitões desmamados: desempenho e digestibilidade. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 48, n. 2, p. 141-146, 2011.

MILLET, S.; MAERTENS, L. The European ban on antibiotic growth promoters in animal feed: from challenges to opportunities. **The veterinary journal**, v. 187, n. 2, p. 143–144, 2011.

MINA-BOAC, R. J.; MAGHIRANG, G.; CASADA, M. E. Durability and Breakage of Feed Pellets during Repeated Elevator Handling. In: ASABE Annual International Meeting, ASABE, 2006. **Anais...** ASABE: Portland, Oregon, 2006.

MODESTO, M.; D'AIMMO, M. R.; STEFANINI, I.; TREVISI, P.; DE FILIPPI, S.; CASINI, L.; MAZZONI, M.; BOSI, P.; BIAVATI, B. A novel strategy to select Bifidobacterium strains and prebiotics as natural growth promoters in newly weaned pigs. **Livestock Science**, v. 122, p. 248–258, 2009.

MOELLERING JR, R. C. Discovering new antimicrobial agents. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 37, n. 1, p. 2–9, 2011.

MOORE, P. R.; EVENSON, A.; LUCKEY, T. D.; MCCOY, E.; ELVEHJEM, E. A.; HART, E. B. Use of sulphasuccidine, streptothricin and streptomycin in nutrition studies with the chick. **The Journal of biological chemistry**, v. 165, n. 2, p. 437–441, 1946.

MORAIS, L. G. **Probióticos e enzimas em rações para suínos nas fases de iniciais e de crescimento**. Minas Gerais, 2011. Dissertação (Pós-Graduação em Zootecnia) – Departamento de Zootecnia, Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2011.

MORAN, E. T. Pelleting: affects feed and its consumption. **Poultry Science**, v. 5, n. 1, p. 30-37, 1987.

MOREIRA, I.; ROSTAGNO, H. S.; SILVA, M. A. E. et al. Uso de ração farelada ou peletizada; quando se utiliza milho pré-cozido na alimentação de leitões. **Revista da Sociedade Brasileira Zootecnia**, v. 24, n. 1, p. 99-107, 1995.

MORÉS, N.; MORENO, A. M. Síndrome da diarreia pós-desmame, p. 203-205. In: SOBESTIANSKY, J.; BARCELOS, D. E. S. N. (Eds), **Doenças dos Suínos**. Cânone Editorial: Goiânia, 2007.

MORI, K.; ITO, T.; MIYAMOTO, H.; OZAWA, M.; WADA, S.; KUMAGAJ, Y.; MATSUMOTO, J.; NAITO, R.; NAKAMURA, S.; KODAMA, H.; KURIHARA, Y. Oral administration of multispecies microbial supplements to sows influences the composition

of gut microbiota and fecal organic acids in their post-weaned piglets. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, v. 112, n. 2, p. 145-150, 2011.

MORITZ, J. S.; WILSON, K. J.; CRAMER, K. R.; BEYER, R. S.; MCKINNEY, L. J.; CAVALCANTI, B.; MO, X. Effect of formulation density, moisture, and surfactant on feed manufacturing, pellet quality, and broiler performance. **Journal Applied of Poultry Research**, v. 11, p. 155–163, 2002.

MUDD, A. J.; LAWRENCE, K.; WALTON, J. Study of Sweden's model on anti-microbial use shows usage has increased since 1986 ban. **Feedstuffs**, v. 10, 1998.

MURAMATSU, K.; MASSUQUETTO, A.; DAHLKE, F.; MAIORKA, A. Factors that Affect Pellet Quality: A Review. **Journal of Agricultural Science and Technology A 5**, p. 717-722, 2015.

MYERS, K. P.; FERRIS, J.; SCLAFANI, A. Flavour preferences conditioned by postingestive effects of nutrients in preweanling rats. **Physiology & behavior**, v. 84, n. 3, p. 407–419, 2005.

NAMKUNG, H.; LI, M.; GONG, J.; YU, H.; COTTRILL, M.; DE LANGE, C.F.M. Impact of feeding blends of organic acids and herbal extracts on growth performance, gut microbiota and digestive function in newly weaned pigs. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 84, n. 4, p. 697–704, 2004.

NETA, C. S. S. **Granulometria e processamento de dietas para leitões dos 23 aos 71 dias de idade**. 2015. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) – Escola de Veterinária. Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Belo Horizonte, Minas Gerais. 47 p.

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

NILIPOUR, A. La peletización mejora el desempeño? **Industria Avícola**. Illinois, p. 42-46, 1993.

NOBLET, J.; CHAMPION, M. Effect of pelleting and body weight on digestibility of energy and fat of two corns in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 81, n.1, p. 140, 2003.

NOBLET, J.; JAGUELIN, Y. Effect of pelleting and fat content on energy value of corn in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 86, p. 574, 2008.

NORCIA, L. J.; SILVIA, A. M.; HAYASHI, S. F. Studies on timekill kinetics of different classes of antibiotics against veterinary pathogenic bacteria including Pasteurella, Actinobacillus and Escherichia coli. **Journal of Antibiotics**, Tokyo, v. 52, p. 52-60, 1999.

NORRBY, S. R.; NORD, C. E.; FINCH, R.; EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES. Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 5, n. 2, p. 115–119, 2005.

NRC - NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Nutrient Requirements of Swine**. Eleventh Revised Edition. National Academic Press, Washington, D. C. 20418 USA, 2012.

NUNES, A. N.; SIMÕES, E. O.; FORMIGONI, A. S.; BRUSTOLINI, A. P. L.; SCOTTÁ, B. A.; OLIVEIRA FONTES, D. O milho processado e diferentes técnicas de determinação do amido na alimentação de suínos. **Revista Eletrônica Nutritime**, Artigo 256, v. 11, n. 4, p. 3508-3514, 2014.

O'DOHERTY, J.V.; MACGLYNN, S.G.; MURPHY, D. The effect of expander processing and pelleting on nutritive value of feed for growing and finishing pigs. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 81, p. 135-141, 2000.

O'DOHERTY, J. V.; KEADY, U. The effect of expander processing and extrusion on the nutritive value of peas for pigs. **Animal Science**, v. 72, n. 1, p. 43-53, 2001.

ODLE, J.; HARREL, R. J. Nutritional approaches for improving neonatal piglet performance: Is there a place for liquid diets in commercial production? Review. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 11, n. 6, p. 774-780, 1998.

OHH, S. H.; HAN, K. N.; CHAE, B. J.; HAN, IN K.; ACDA, S. P. Effects of feed processing methods on growth performance and ileal digestibility of amino acids in young pigs. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 15, n. 12, p. 1765-1772, 2002.

OHH, S. J. Meta analysis to draw the appropriate regimen of enzyme and probiotic supplementation to pigs and chicken diets. **Asian-Australian Journal of Animal Science**, Champaign, v. 24, n. 4, p. 73-586, 2011.

OIE – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE ANIMAL. **Responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine**. Terrestrial Animal Health Code, Version 7: Chapter 6.9, 2014. Disponível em: <http://web.oie.int/eng/normes/mcode/en_chapitre_1.6.9.pdf> Acesso em: 13 de jul. 2016.

OMS - World Health Organization. **WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance**. Geneva: WHO, 2001. Disponível em: <http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf?ua=1> Acesso em: 25 outubro 2016.

OMS - World Health Organization. **Impacts of Antimicrobial Growth Promoter Termination in Denmark**: The WHO International Review Panel's Evaluation of the Termination of the Use of Antimicrobial Growth Promoters in Denmark, 2003.

WHO/CDS/CPE/ZFK/2003.1. Disponível em: <
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68357/1/WHO_CDS_CPE_ZFK_2003.1.pdf>
 Acesso em: 29 setembro 2016.

OMS - World Health Organization. **The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action.** Geneva: WHO, 2011. Disponível em:
 <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44812/1/9789241503181_eng.pdf> Acesso em:
 25 setembro 2016.

OMS - World Health Organization. **Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance,** 2014a. Disponível em:
 <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf> Acesso em:
 24 setembro 2016.

OMS - World Health Organization. **Antimicrobial drug resistance.** Sixty-seventh world health assembly, 2014b. Disponível em:
 <http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_39-en.pdf> Acesso em: 20
 setembro 2016.

O'NEILL, J. Securing New Drugs For Future Generations: The Pipeline of Antibiotics. **AMR Review: The review on antimicrobial resistance,** 2015. Disponível em: <
https://amr-review.org/sites/default/files/SECURING%20NEW%20DRUGS%20FOR%20FUTURE%20GENERATIONS%20FINAL%20WEB_0.pdf> Acesso em: 15 janeiro 2016.

OSBORN, A. M.; BÖLTNER, D. When phage, plasmids, and transposons collide: genomic islands, and conjugative- and mobilizable-transposons as a mosaic continuum. **Plasmid,** v. 48, n. 3, p. 202–212, 2002.

OWUSU-ASIEDU, A.; BAIDOO, S. K.; NYACHOTI, C. M. Effect of heat processing on nutrient digestibility in pea and supplementing amylase and xylanase to raw, extruded or micronized pea-based diets on performance of early-weaned pigs. **Canadian Journal of Animal Science,** v. 82, n. 3, p. 367-374, 2002.

PAGE, S. W.; GAUTIER, P. Use of antimicrobial agents in livestock. **Revue scientifique et technique,** v. 31, n. 1, p. 145–88, 2012.

PALERMO NETO, J. Resíduos de antimicrobianos em alimentos. **Revista do Conselho federal de Medicina Veterinária - CFMV,** Brasília, v. 7, n. 22, p. 65-71, 2001.

PATRIDGE, I. G. Alternative feeding strategies for weaner pigs. In: BARNETT, J. L.; HENNESSY N. D. D. P. (Eds) **Manipulation of Pig Production.** Australian Pig Science Association: Vitoria, 1989. p. 160-169.

PATTERSON, D. C. The response of pigs weaned at 12 to 19 days of age to different physical forms of a dry diet given ad libitum. **Animal Production,** v. 36, p. 524, 1983.

PARTRIDGE, G. G.; FISHER, J.; GREGORY, H.; PRIOR, S. G. Automated wet feeding of weaner pigs versus conventional dry diet feeding: effects on growthrate and food consumption. **Animal Production**, v. 54, p. 484, 1992.

PEDRENHO A.R.; SILVA S.A.; CHAGAS G. M.; MACHARETTI, H. Química Fisiológica, 2007. Disponível em: <www.ufrj.br/institutos/ib/dcf/qfis/apostilaP.pdf> Acesso em 06 de nov. de 2016.

PETTIGREW, J. E. Reduced use of antibiotic growth promoters in diets fed to weanling pigs: dietary tools, part 1. **Animal Biotechnology**, v. 17, n. 2, p. 207–215, 2006.

PHILLIPS, I. Withdrawal of growth-promoting antibiotics in Europe and its effects in relation to human health. **International journal of antimicrobial agents**, v. 30, n. 2, p. 101-107, 2007.

PIAO, X. S.; CHAE, B. J.; KIM, J. H.; JIN, J.; CHO, W. T.; HAN, I. K. Effects of extrusion condition of barley on the growth and nutrient utilization in growing pigs. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 12, n. 5, p.783–787, 1999.

PIÉ, S.; AWATI, A.; VIDA, A.; FALLUEL, I.; WILLIAMS, B. A.; OSWALD, I. P. Effects of added fermentable carbohydrates in the diet on intestinal proinflammatory. **Journal of Animal Science**, v. 85, n. 3, p. 673-683, 2007.

PLUSKE, J. R.; WILLIAMS, I. H.; AHERNE, F. X. Maintenance of villous height and crypt depth in piglets by providing continuous nutrition after weaning. **Animal Science**, v.62, n. 1, p.131–144, 1996a.

PLUSKE, J. R.; WILLIAMS, I. H.; AHERNE, F. X. Villous height and crypt depth in piglets in response to increases in the intake of cows' milk after weaning. **Animal Science**, v.62, n.1, p.145–158, 1996b.

PLUSKE, J. R.; HAMPSON, D. J.; WILLIAM, I. H. Factors influencing the structure and function of the small intestine in the weaned pig, a review. **Livestock Production Science**, v. 51, p. 215-236, 1997.

PLUSKE, J. R.; HANSEN, C. F.; PAYNE, H. G.; MULLAN, B. P.; KIM, J. C.; HAMPSON, D. J. Gut health in the pig. In: PATERSON, J. E.; BARKER, J. A. (Eds.) **Manipulating Pig Production XI**. Australia: Australasian Pig Science Association, 2007. p. 147–158.

PLUSKE, J. R. Feed- and feed additives-related aspects of gut health and development in weanling pigs. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 4, n. 1, p. 1-7, 2013.

POLLMANN, D. S.; DANIELSON, D. M.; PEO, E. R. Effects of Microbial Feed Additives on Performance of Starter and Growing-finishing Pigs. **Journal of Animal Science**, v. 51, n. 3, p. 577-581, 1980.

PRESCOTT, J. F. History of antimicrobial usage in agriculture: an overview. In: AARESTRUP, F. M. (Ed.) **Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin**. Washington, DC: ASM Press, 2006. p. 19-27.

PRICE, L. B.; JOHNSON, E.; VAILES, R.; SILBERGELD, E. Fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* isolates from conventional and antibiotic-free chicken products. **Environmental health perspectives**, v. 113, n. 5, p. 557–560, 2005.

PRICE LB; STEGGER, M.; HASMAN, H.; AZIZ, M.; LARSEN, J.; ANDERSEN, P. S.; PEARSON, T.; WATERS, A. E.; FOSTER, J. T.; SCHUPP, J.; GILLECE, J.; DRIEBE, E.; LIU, C. M.; SPRINGER, B.; ZDOVC, I.; BATTISTI, A.; FRANCO, A.; ŽMUDZKI, J.; SCHWARZ, S.; BUTAYE, P.; JOUY, E.; POMBA, C.; PORRERO, M. C.; RUIMY, R.; SMITH, T. C.; ROBINSON, D. A.; WEESE, J. S.; ARRIOLA, C. S.; YU, F.; LAURENT, F.; KEIM, P.; SKOV, R.; AARESTRUP, F. M. *Staphylococcus aureus* CC398: host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. **MBio**, v. 4, n. 1, p. e00305–e00311, 2012.

PUTAALA, H.; BARRANGOU, R.; LEYER, G. J.; OUWEHAND, A. C.; HANSEN, E. B.; ROMERO, D. A.; RAUTONEN, N. Analysis of the human intestinal epithelial cell transcriptional response to *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium lactis* and *Escherichia coli*. **Beneficial Microbes**, v. 1, p. 283-295, 2010.

REIMER, L. **Conditioning**. In: Proc. Northern Crops Institute Feed Mill Management and Feed Manufacturing Technology. Short Course. California Pellet Mill Co. Crawfordsville, IN, 1992. p. 7.

ROSEN, G. D. Optimizing the replacement of pronutrient antibiotics in poultry nutrition. In: Proceedings of Alltech's 20th Annual International Symposium, 2004, Lexington. **Anais...** Alltech, Lexington, KY, 2004. p. 93-101.

ROSENTRATER, K. A. Understanding Distiller's grain Storage, Handling, and Flowability Challenges. **Distiller's Grains Quarterly**, v.1, p. 18-21, 2006.

ROSSI, F.; CALLEGARI, M.; PULIMENO, A. Effect of fructo-oligosaccharides and lactic acid bacteria on caecal swine fermentation: in vitro trials. **Italian Journal of Animal Science**, v. 2, n.1, p. 415-417, 2003.

ROTH, F. X.; KIRCHGESSNER, M. Influence of Avilamycin and Tylosin on Retention and Excretion of Nitrogen in Finishing Pigs. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 69, n. 1-5, p. 245–250, 1993.

ROURA, E. 2006. Recent studies on the biology of taste and olfaction in mammals. New approaches in pig nutrition. Disponível em: <http://www.cnpsa.embrapa.br/sgc/sgc_publicacoes/anais0503_avesui_roura.pdf> Acesso em: 11 de fevereiro de 2016.

SAALMÜLLER, A.; WERNER, T.; FACHINGER, V. T-helper cells from naive to committed. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 87, p. 137-145, 2002.

SALA, F.; DELIA, E. The effect of pellet feed on the performance and nutrient's digestibility of weaned piglets. **Albanian Journal of Agricultural Sciences**, v. 4, p. 275-278, 2012.

SAS INSTITUTE INC. System for Microsoft Windows, Release 9.4, Cary, NC, USA, 2002-2012 (cd room).

SAVOINI, G.; BONTEMPO, V.; CHELI, F.; BALDI, A.; SALA, V.; MANCIN, G.; AGAZZI, A.; DELL'ORTO, V. Alternative antimicrobials in the nutrition of postweaning piglets. **Veterinary Record**, v. 151, p. 577-580, 2002.

SAWYER, J. T.; WOODWORTH, J. C.; O'QUINN, P. R.; NELSEN, J. L.; TOKACH, M. D.; GOODBAND, R. D.; DRITZ, S. S. 1999. Effects of diet processing method on growth performance of segregated early-weaned pigs. Kansas State University Swine Day report. **Kansas State University**, Manhattan, KS, 1999. Disponível em: <<http://krex.k-state.edu/dspace/handle/2097/2712>> Acesso em: 13 novembro 2016.

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

SCHMIDT, A. Peletização na alimentação animal. **Engormix**, 2006. Disponível em: <<http://pt.engormix.com/MA-avicultura/nutricao/artigos/peletizacao-alimentacao-animal-t33/p0.htm>> Acesso em: 17 setembro 2016.

SCHOLTEN, R. H. J.; VAN DER PEET-SCHWERING, C. M. C.; VERSTEGEN, M. W. A.; DEN HARTOG, L. A.; SCHRAMA, J. W.; VESSEUR, P. C. Fermented co-products and fermented compound diets for pigs: a review. **Animal Feed Science and Technology**, v. 82, n. 1-2, p. 1-19, 1999.

SCHOLTEN, R. H. J.; VAN DER PEET-SCHWERING, C. M. C.; DEN HARTOG, L. A.; BALK, M.; SCHRAMA, J. W.; VERSTEGEN M. W. A. Fermented wheat in liquid diets: effects on gastrointestinal characteristics in weanling piglets. **Journal of Animal Science**, v. 80, n. 5, p. 1179-1186, 2002.

SCOTT, T. A.; SWIFT, M. L.; BEDFORD, M. R. The influence of feed milling, enzyme supplementation, and nutrient regimen on broiler chick performance. **Journal Applied of Poultry Research**, v.6, p.391-398, 1997.

SEAL, B. S.; LILLEHOJ, H. S.; DONOVAN, D. M.; GAY, C. G. Alternatives to antibiotics: a symposium on the challenges and solutions for animal production. **Animal health research reviews**, v. 14, n. 1, p. 78–87, 2013.

SILVA, D. J. **Análise de alimentos** (Métodos químicos e biológicos). Viçosa, MG, Brazil: Universidade Federal de Viçosa, 1990.

SILVA, E. N. Antibióticos intestinais naturais: bacteriocinas. In: Simpósio sobre aditivos alternativos na nutrição animal, Campinas, 2000. **Anais...** Campinas: Colégio Brasileiro de Nutrição Animal, 2000. p. 15-24.

SILVA, C. A.; BRIDI, A. M.; CASTRO-GOMEZ, R. J. H.; BENITEZ DA SILVA, C. R.; MENEGUCCI, C. G.; CARVALHO, B. B. Uso de probiótico e de antibióticos na alimentação de leitões em fase de creche. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 28, n. 4, p. 739-746, 2007.

SILVA, S. Z.; THOMAZ, M. C.; WATANABE, P. H.; ROBLES HUAYNATE, R. A.; RUIZ, U. S.; PASCOAL, L. A. F.; SANTOS, V. M.; MASSON, G. C. I. H. Mananoligossacarídeo em dietas para leitões desmamados. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 49, n. 2, p. 102-110, 2012.

SKØT-RASMUSSEN, L.; ETHELBERG, S.; EMBORG, H-D.; AGERSØ, Y.; LARSEN, L. S.; NORDENTOFT, S.; OLSEN, S. S.; EJLERTSEN, T.; HOLT, H.; NIELSEN, E. M.; HAMMERUM, A. M. Trends in occurrence of antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni* isolates from broiler chickens, broiler chicken meat, and human domestically acquired cases and travel associated cases in Denmark. **International journal of food microbiology**, v. 131, n. 2-3. P. 277-279, 2009.

SKOCH, E. R.; BINDER, S. F.; DEYOE, C. W.; ALLEE, G. L.; BEHNKE, K. C. Effects of pelleting conditions on performance of pigs fed a corn-soybean meal diet. **Journal of Animal Science**, v. 57, p. 922, 1983a.

SKOCH, E. R.; BINDER, S. F.; DEYOE, C. W.; ALLEE, G. L.; BEHNKE, K. C. Effects of steam pelleting conditions and extrusion cooking on a swine diet containing wheat middlings. **Journal of Animal Science**, v. 57, p. 929-935, 1983b.

SMET, A.; RASSCHAERT, G.; MARTEL, A.; PERSOONS, D.; DEWULF, J.; BUTAYE, P.; CATRY, B.; HAESBROUCK, F.; HERMAN, L.; HEYNDRIKX, M. In situ ESBL conjugation from avian to human *Escherichia coli* during cefotaxime administration. **Journal of applied microbiology**, v. 110, n. 2, p. 541-9, 2011.

SMITH, M. G.; JORDAN, D.; CHAPMAN, T. A.; CHIN, J. J.; BARTON, M. D.; DO, T. N.; FAHY, V. A.; FAIRBROTHER, J. M.; TROTT, D. J. Antimicrobial resistance and virulence gene profiles in multi-drug resistant enterotoxigenic *Escherichia coli* isolated from pigs with post-weaning diarrhoea. **Veterinary microbiology**, v. 145, n. 3-4, p. 299-307, 2010.

SMITH TC, GEBREYES, W. A.; ABLEY, M. J.; HARPER, A. L.; FORSHEY, B. M.; MALE, M. J.; MARTIN, H. W.; MOLLA, B. Z.; SREEVATSAN, S.; THAKUR, S.; THIRUVENGADAM, M.; DAVIES, P. R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in

pigs and farm workers on conventional and antibiotic-free swine farms in the USA. **PLoS ONE**, v. 8, n. 5, p. e63704, 2013.

SOLÀ-ORIOI, D.; ROURA, E.; TORRALLARDONA, D. Feed preference in pigs: Effect of cereal sources at different inclusion rate. **Journal of Animal Science**, v. 87, n. 2, p. 562-270, 2009a.

SOLÀ-ORIOI, D.; ROURA, E.; TORRALLARDONA, D. Feed preference in pigs: Relationship with feed particle size and texture. **Journal of Animal Science**, v. 87, n. 2, p. 571-582, 2009b.

SOLÀ-ORIOI, D.; ROURA, E.; TORRALLARDONA, D. Feed preference in pigs: Relationship between cereal preference and nutrient composition and digestibility. **Journal of Animal Science**, v. 92, n. 1, p. 220-228, 2014.

SORENSEN, M. T.; VESTERGAARD, E. M.; JENSEN, S. K.; LAURIDSEN, C.; HOJSGAARD, S. Performance and diarrhoea in piglets following weaning at seven weeks of age: Challenge with *E. coli* O 149 and effect of dietary factors. **Livestock Science**, v. 123, p. 314–321, 2009.

SPELLBERG, B. New antibiotic development: barriers and opportunities in 2012. **Alliance for the Prudent Use of Antibiotics**, v. 30, n. 1, p. 8–10, 2012.

SPINOSA, H. S. Antibióticos: aminoglicosídeos, polimixinas, bacitracina e vancomicina, p. 472-476. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. (Eds), **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006a.

SPINOSA, H. S. Antibióticos: macrolídeos, lincosamidas, rifamicinas, fosfomicina e novobiocina, p. 482-486. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. (Eds), **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006b.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 5 ed. Brasil: Guanabara Koogan, 2011.

STANTON, T. A call for antibiotic alternatives research. **Trends in Microbiology**, v. 21, n. 3, p. 111–113, 2013.

STARK, C. R.; BEHNKE, K. C.; HANCOCK, J. D.; HINES, R. H. Pellet quality affects growth performance of nursery and finishing pigs. **Swine Day Report-91**, Kansas St. University, Manhattan. p. 56-62, 1993.

STARK, C. R.; BEHNKE, K. C.; HANCOCK, J. D.; TRAYLOR, S. L.; HINES, R. H. Effect of diet form and fines in pelleted diets on growth performance of nursery pigs. **Journal of Animal Science**, v. 72, n. 1, p. 214, 1994.

STARR, M. P.; REYNOLDS, D. M. Streptomycin resistance of coliform bacteria from turkeys fed streptomycin. In: Proceedings of the 51st General Meeting, 1951, Chicago. **Anais...** Society of American Bacteriology, Chicago, IL, 1951. p. 15-34.

STEGE, H.; BAGER, F.; JACOBSEN, E.; THOUGAARD, A. VETSTAT — the Danish system for surveillance of the veterinary use of drugs for production animals. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 57, n. 3, p. 105-115, 2003.

STEIDINGER, M. U.; GOODBAND, R. D.; TOKACH, M. D.; DRITZ, S. S.; NELSEN, J. L.; MCKINNEY, L. J.; BORG, B. S.; CAMPBELL, J. M. Effects of pelleting and pellet conditioning temperatures on weanling pig performance. **Journal of Animal Science**, v. 78, n. 12, p. 3014–3018, 2000.

STEIN, H. H.; KIL, D. Y. Reduced use of antibiotic growthpromoters in diets fed to weanling pigs: dietary tools, part 2. **Animal biotechnology**, v. 7, n. 2, p. 217-231, 2006.

STEIN, H. H.; ROTH, J. A.; SOTAK, K. M.; ROJAS, O. J. Strategies for managing weanling pigs fed no antibiotic growth promoters. University of Illinois, Urbana-Champaign, 2013. Disponível em: <<http://nutrition.ansci.illinois.edu/sites/default/files/SwineFocus003.pdf>> Acesso em: 27 julho 2016.

SUN, Z. H.; TANG, Z. R.; YIN, Y. L.; HUANG, R. L.; LI, T. J.; TANG, S.X.; TAN, Z.L. Effect of Dietary Supplementation of Galacto-mannan- oligosaccharides and Chitosan on Performance and Serum Immune Parameters of 28-day Weaned Piglets Challenged with Pathogenic *E. coli*. **Journal of Applied Animal Research**, v. 36, n.2, p. 207-211, 2009.

SUREK, D. **Peletização de dietas pré-iniciais para leitões desmamados**. 49f. Dissertação. Mestrado em Ciências Veterinárias. Programa de Pós- Graduação em Ciências Veterinárias. Universidade Federal do Paraná – UFPR, 2012.

SVIHUS, B.; KLØVSTAD, K. H.; PEREZ, V.; ZIMONJA, O.; SAHLSTRÖM, S.; SCHÜLLER, R. B.; JEKSRUD, W. K.; PRESTLØKKEN, E. Nutritional effects of pelleting of broiler chicken diets made from wheat ground to different coarsenesses by the use of roller mill and hammer mill. **Animal Feed Science and Technology**, v.117, n. 3-4, p.281–293, 2004.

SWANN, M. M. Joint committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. London, UK: HMSO, 1969.

SZYMAŃSKA-CZERWIŃSKA, M.; BEDNAREK, D.; ZDZISIŃSKA, B.; KANDEFER-SZERSZEŃ, M. Effect of tylosin and prebiotics on the level of cytokines and lymphocyte immunophenotyping parameters in calves. **Central European Journal of Immunology**, v. 34, p. 1-6, 2009.

THOMAS, M.; VAN ZUILICHEM, D. J.; VAN DER POEL, A. F. B. Physical quality of pelleted animal feed. Contribution of processes and its conditions. **Animal Feed Science and Technology**, v. 64, n. 2-4, p. 173–192, 1997.

THOMSSON, A.; RANTZER, D.; BOTERMANS, J.; SVEDSEN, J. The effect of feeding system at weaning on performance, health and feeding behaviour of pigs of different sizes. **Acta Agriculturae Scandinavica**, Section A-Animal Science, v. 58, p. 78-83, 2008.

THRELFALL, E. J. Epidemic Salmonella typhimurium DT 104: a truly international multiresistant clone. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 46, n. 1, p. 7–10, 2000.

TILMAN, D.; BALZER, C.; HILL, J.; BEFORT, B. L. Global food demand and the sustainable intensification of agriculture. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 50, p. 20260–20264, 2011.

TORRALLARDONA, D.; CONDE, M. R.; BADIOLA, I.; POLO, J.; BRUFAU, J. Effect of fishmeal replacement with spray-dried animal plasma and colistin on intestinal structure, intestinal microbiology, and performance of weanling pigs challenged with Escherichia coli K99. **Journal of Animal Science**, v. 81, p. 1220-1226, 2003.

TRAYLOR, S. L.; BEHNKE, K. C.; HANCOCK, J. D.; SORRELL, P.; HIPES, R. H. Effects of pellet size on growth performance in nursery and finishing pigs. **Journal of Animal Science**, v. 74, p. 67, 1996.

USP CONVENTION. **The United States Pharmacopeia and National Formulary**. 26th ed. Rockville, MD, 2003.

UTIYAMA, C. E.; OETTING, L. L.; GIANI, P. A.; RUIZ, U. S.; MIYADA, V. S. Efeitos de antimicrobianos, prebióticos, probióticos e extratos vegetais sobre a microbiota intestinal, a frequência de diarréia e o desempenho de leitões recém-desmamados. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 35, n. 6, p. 2359-2367, 2006.

VAARTEN, J. Clinical impact of antimicrobial resistance in animals. **Revue scientifique et technique**, v. 31, n. 1, p. 221–229, 2012.

VAN BOECKEL, T. P.; GANDRA, S.; ASHOK, A.; CAUDRON, Q.; GRENFELL, B. T.; LEVIN, S. A.; LAXMINARAYAN, R. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: An analysis of national pharmaceutical sales data. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 8, p. 742–750, 2014.

VAN BOECKEL, T. P.; BROWER, C.; GILBERT, M.; GRENFELL, B. T.; LEVIN, S. A.; ROBINSON, T. P.; TEILLANT, A.; LAXMINARAYAN, R. Global trends in antimicrobial use in food animals. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 18, p. 5649–5654, 2015.

VAN DEN BOGAARD, A. E.; STROBBERINGH, E. E. Antibiotic usage in animals. Impact on bacterial resistance and public health. **Drugs**, v. 58, n. 4, p. 590-603, 1999.

VAN DER FELSKLERX, H. J.; PUISTER-JANSEN, L. F.; VAN ASSELT, E. D.; BURGERS, S. L. Farm factors associated with the use of antibiotics in pig production. **Journal of Animal Science**, v. 89, n. 6, p. 1922–1929, 2011.

VAN LUNEN, T. A. Growth performance of pigs fed diets with and without tylosin phosphate supplementation and reared in a biosecure all-in all-out housing system. **Canadian Veterinary Journal**, v. 44, n. 7, p. 571-576, 2003.

VAN WINSEN, R. L.; URLINGS, B. A. P.; LIPMAN, L. J. A.; SNIJDERS, J. M. A.; KEUZENKAMP, D.; VERHEIJDEN, J. H. M.; VAN KNAPEN, F. Effect of fermented feed on microbial population of the gastrointestinal tract of pigs. **Applied and environmental microbiology**, v. 67, n. 7, p. 3071-3076, 2001.

VARCOE, J. J.; KREJCAREK, G.; BUSTA, F.; BRADY, L. Prophylactic feeding of *Lactobacillus acidophilus* NCFM to mice attenuates overt colonic hyperplasia. **Journal of Food Protection**, v. 66, p. 457–465, 2003.

VELDMAN, A.; VAHL, H. A.; BORGGREVE, G. J.; FULLER, D. C. A survey of the incidence of *Salmonella* species and Enterobacteriaceae in poultry feeds and feed components. **Veterinary Record**, v. 136, p. 169–172, 1995.

VENTE SPREEUWENBERG, M. A. M.; VERDNOK, J. M. A.; BEYNEN, A. C.; VERSTEGEN, M. W. A. Interrelationships between gut morphology and feces consistency in newly-weaned piglets. **Animal Production**, v. 77, p. 85-94, 2003.

VERSTEGEN, M. W. A.; WILLIAMS, B. A. Alternatives to the use of antibiotics as growth promoters for monogastric animals. **Animal Biotechnology**, v. 13, p. 113–127, 2002.

VIEIRA, A.; COLLIGNON, P.; AARESTRUP, F.; MCEWEN, S.; HENDRIKSEN, R.; HALD, T.; WEGENER, H. Association between antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from food animals and blood stream isolates from humans in Europe: An ecological study. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 8, n. 12, p. 1295-1301, 2011.

VIGNAROLI, C.; ZANDRI, G.; AQUILANTI, L.; PASQUAROLI, S.; BIAVASCO, F. Multidrug-resistant enterococci in animal meat and faeces and co-transfer of resistance from an *Enterococcus durans* to a human *Enterococcus faecium*. **Current microbiology**, v. 62, n. 5, p. 1438–47, 2011.

VIGRE, H.; DOHOO, I. R.; STRYHN, H.; JENSEN, V. F. Use of register data to assess the association between use of antimicrobials and outbreak of Postweaning Multisystemic Wasting Syndrome (PMWS) in Danish pig herds. **Preventive veterinary medicine**, v. 93, n. 1-3, p. 98-109, 2010.

VILLALBA, J. J.; PROVENZA, F. D. Foraging in chemically diverse environments: Energy, protein, and alternative foods influence ingestion of plant secondary metabolites by lambs. **Journal of chemical ecology**, v. 31, n. 1, p. 123–138, 2005.

VIOLA, E. S.; VIEIRA, S. L. Ácidos orgânicos e suas misturas nas dietas de suínos. In: SIMPÓSIO SOBRE MANEJO E NUTRIÇÃO DE AVES E SUÍNOS, Campinas, 2003. **Anais...** Campinas: CBNA, p. 255-284, 2003.

WISEK, W. J. The Mode of Growth Promotion by Antibiotics. **Journal of Animal Science**, v. 46, p. 1447–1469, 1978.

VORAGEN, A. G. J.; GRUPPEN, H.; MARSMANI, G. J. P.; MUL, A. J. Effect of some manufacturing technologies on chemical, physical and nutritional properties of feed. In: **Recent advances in animal nutrition**. GARNSWORTHY, P. C.; COLE, D. J. A (eds.). Nottingham University Press, p. 93-126, 1995.

WALKER, W. R.; MYER, R. O.; BRENDEMUHL, J. H.; DEGREGORIO, R. M. The use of pelleted or meal type prestarter diets for sow or milk replacer rearer pigs. University of Florida Swine Field Day. Dept. Anim. Sci. Res. Rep. MA-1989-5, 1989.

WANG, R.; HOU, Z. P.; WANG, B.; LIU, Z.; FATUFE, A.A. Effects of feeding galactomannan oligosaccharides on growth performance, serum antibody levels and intestinal microbiota in newly-weaned pigs. **Journal of Food, Agriculture & Environment**, v.8, n. 3 e 4, p. 47-55, 2010.

WATKINS, K. L.; SHRYOCK, T.; DEARTH, R. N.; SAIF, Y. M. The in vitro antibiotic susceptibility of *Clostridium perfringens* from commercial turkey and broiler chicken origin. **Veterinary microbiology**, v. 54, n. 2, p. 195–200, 1997.

WB - World Bank. Disponível em: <data.worldbank.org> Acesso em: 30 outubro 2016.

WEBER, T. E.; SCHINCKEL, A. P.; HOUSEKNECHT, K. L.; RICHART, B. T. Evaluation of conjugated linoleic acid and dietary antibiotics as growthpromotants in weanling pigs. **Journal of Animal Science**, v. 79, p. 2542-2549, 2001.

WEGENER, H. C. Antibiotics in animal feed and their role in resistance development. **Current opinion in microbiology**, v. 6, n. 5, p. 439-445, 2003.

WEGENER, H. C. Use of antimicrobial growth promoters in food animals: the risks outweigh the benefits. In: BARUG, D.; DE JONG, J.; KRIES, A. K.; VERSTEGEN, M. W. A. (Eds.) **Antimicrobial growth promoters: Where do we go to from here?** The Netherlands: Wageningen Academic Publishers, 2006. p. 53–58.

WELDON, W.C. Tylosin: Effects on Nutrient Metabolism. In: Proceedings of World Pork Exposition Swine Research Review Elanco Animal Health, 1997, Greenfield. **Anais...** Proceedings of World Pork Exposition Swine Research Review Elanco Animal Health, Greenfield, IN, 1997.

WHITTEMORE, E. C.; EMMANS, G. C.; TOLKAMP, B. J.; KYRIAZAKIS, I. Tests of two theories of food intake using growing pigs 2. The effect of a period of reduced growth rate on the subsequent intake of foods of differing bulk content. **Animal Science**, v. 72, n. 2, p. 361–373, 2001.

WIERUP, M. The Swedish experience of the 1986 year ban of antimicrobial growth promoters, with special reference to animal health, disease prevention, productivity, and usage of antimicrobials. **Microbial drug resistance**, v. 7, n. 2, p. 183–190, 2001.

WONDRA, K. J.; HANCOCK, J. D.; BEHNKE, K. C.; HINES, R. H.; STARK, C. R. Effects of particle size and pelleting on growth performance, nutrient digestibility, and stomach morphology in finishing pigs. **Journal of Animal Science**, v. 73, p. 757-763, 1995.

XAVIER, L. H. **Modelos univariado e multivariado para análise de medidas repetidas e verificação da acurácia do modelo univariado por meio de simulação**. 119 f. Dissertação (Mestrado em Estatística e Experimentação Agrônômica) – Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz” – USP. Piracicaba, 2000.

XING, J. J.; VAN HEUGTEN, E.; LI, D. F.; TOUCHETTE, K. J.; COALSON, J. A.; ODGAARD, R. L.; ODLE, J. Effects of emulsification, fat encapsulation, and pelleting on weanling pig performance and nutrient digestibility. **Journal of Animal Science**, v. 82, n. 9, p. 2601-2609, 2004.

YAN, L.; LEE, J. H.; MENG, Q. W.; KIM, I. H. Evaluation of the Anion® supplementation on growth performance, nutrient digestibility, blood characteristics and faecal noxious gas content in weaning pigs. **Journal of Applied Animal Research**, v. 39, n. 1, p. 36-40, 2011.

YANG, J. S.; LEE, J. H.; KO, T. G.; KIM, T. B.; CHAE, B. J.; KIM, Y. Y.; HAN, IN K. Effects of wet feeding of process diets on performance, morphological changes in the small intestine and nutrient digestibility in weaned pigs. **Asian-Australian Journal of Animal Science**, v. 14, n. 9, p. 1308-1315, 2001.

YOU, Y.; SILBERGELD, E. K. Learning from agriculture: Understanding low-dose antimicrobials as drivers of resistome expansion. **Frontiers in microbiology**, v. 5, p. 284, 2014.

YUAN, S. L.; PIAO, X. S.; LI, D. F.; KIM, S. W.; LEE, H. S.; GUO, P. F. Effects of dietary Astragalus polysaccharide on growth performance and immune function in weaned pigs. **Animal Science**, v. 82, p. 501–507, 2006.

ZANOTTO, D. L. **Granulometria do milho em rações para suínos em crescimento e terminação: digestibilidade, desempenho e alterações gástricas**. 106f. Dissertação. Mestrado em Zootecnia. Faculdade de Agronomia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 1992.

ZANOTTO, D. L.; BELLAVER, C. **Método de determinação da granulometria de ingredientes para uso de rações de suínos e Aves**. Concórdia, Santa Catarina, Brasil: Embrapa-CNPISA, 1996.

ZANOTTO, D. L.; KRABBE, E. L.; ALBINO, J. J.; CARDOSO, L. S. **Granucalc: software de granulometria**. Embrapa Suínos e Aves, Concórdia, Santa Catarina, Brasil, 2013.

ZELENKA, J. Effect of pelleting on digestibility and metabolizable energy values of poultry diet. **Journal of Animal Science**, v. 48, p. 239-242, 2003.

ZHU, Z.; HINSON, R. B.; MA, L.; LI, D.; ALLEE, G. L. Growth performance of nursery pigs fed 30% distillers dried grain with solubles (DDGS) and the effects of pelleting on performance and nutrient digestibility. **Asian-Australian Journal of Animal Science**, v. 23, p. 792-798, 2010.

ZIJLSTRA, R. T.; WANG, K. Y.; EASTER, R. A.; ODLE, J. Effect of feeding a milk replacer to early weaned pigs on growth, body composition, and small intestinal morphology compared with suckled littermates. **Journal of animal science**, v. 74, n. 12, p. 2948-2959, 1996.

ZUANON, J. A. S.; FONSECA, J. B.; ROSTAGNO, H. S.; ALMEIDA E SILVA, M. Efeito de Promotores de Crescimento sobre o Desempenho de Frangos de Corte. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, v. 27, n. 5, p. 999-1005, 1998.

ZUCKERMANN, F. A.; HUSMANN, R. J. Functional and phenotypic analysis of porcine peripheral blood CD4/CD8 double-positive T cells. **Immunology**, v. 87, p. 500-512, 1996.

8 ANEXOS

8.1 Anexo I

DOI: 10.5433/1679-0359.2016v37n4p1947

Effect of colistin and tylosin used as feed additives on the performance, diarrhea incidence, and immune response of nursery pigs

Efeito do uso da colistina e da tilosina como aditivos alimentares sobre o desempenho, incidência de diarreia e resposta imune de leitões na fase de creche

Kelly Mazutti^{1*}; Leandro Batista Costa²; Lígia Valéria Nascimento³;
Tobias Fernandes Filho⁴; Breno Castello Branco Beirão⁴;
Pedro Celso Machado Júnior⁵; Alex Maiorka⁶

Abstract

For the last several decades, antimicrobial compounds have been used as feed additives to promote piglet growth at weaning, through the prevention of subclinical and clinical disease. However, few studies have assessed the influence of these antibiotics on the immune response of nursery pigs, as well as the relation between performance, health, and immunity of animals that receive feed additives. Therefore, the present study aimed to evaluate the effects of colistin and tylosin when used as feed additives on the performance, incidence of diarrhea, and immune response of nursery pigs. In this study, 72 weaned pigs (average age, 28 days) were allotted into one of three treatment groups: a control group (feed with no antibiotics), tylosin group (feed containing 22 ppm tylosin), and colistin group (feed containing 20 ppm colistin). Weekly, during a five week period, the average daily feed intake, average daily gain, and feed conversion ratio of the pigs were evaluated. Stools were scored daily, in accordance with a fecal texture scale. Blood samples were collected on the day of housing (d0) and on d7, d21, d28, and d35 for immune cell phenotyping. The results of this study showed that piglets in both the colistin and tylosin groups exhibited a significantly higher average daily feed intake, resulting in a higher body weight at the end of the experimental period (d35) when compared with piglets from the control group. Colistin and tylosin also significantly reduced the incidence of diarrhea. Colistin and tylosin modulated the piglets' immune responses, particularly on d28, by changing the percentage of circulating B lymphocytes, CD4⁺CD8⁺ T cells, and the CD4:CD8 ratio.

Key words: Antibiotics. Cell-mediated immunity. Growth promoters. Pigs. Weaning.

¹ Prof^a, Assistente III, Curso de Medicina Veterinária, Escola de Ciências Agrária e Medicina Veterinária, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, PUCPR, Curitiba, PR, Brasil. E-mail: kelly.mazutti@pucpr.br

² Prof., Adjunto, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, PUCPR, Curitiba, PR, Brasil. E-mail: batista.leandro@pucpr.br

³ M.e em Ciência Animal, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, PUCPR, Curitiba, PR, Brasil. E-mail: ligiavaleria.nascimento@gmail.com

⁴ Pesquisadores, Imunova Análises Biológicas Ltda, Curitiba, PR, Brasil. E-mail: tobias.filho@gmail.com; brenocbb@yahoo.com.br

⁵ Pesquisador, Impextraco Latin America, Curitiba, PR, Brasil. E-mail: pedroborecki@gmail.com

⁶ Prof., Associado, Departamento de Zootecnia, Universidade Federal do Paraná, UFPR, Curitiba, PR, Brasil. E-mail: amaiorka@ufpr.br

* Author for correspondence

Recebido para publicação 20/07/15 Aprovado em 09/03/16

8.2 Anexo II

Efeito da lincomicina como aditivo melhorador de desempenho sobre a incidência de diarreia e o desempenho de leitões na fase de creche

Effect of lincomycin used as performance enhancer on the incidence of diarrhea and performance of nursery pigs

Alanna Cordeiro Ramos^M, Adni Milanezi^M, Leandro Batista Costa^M, Camila Demarco Maito^M, Antônio Diego Brandão de Melo^M, Aline Fernanda Lopes Paschoal^M, Alex Malorka^M, Pedro Celso Machado Júnior^M, Kelly Mazutti^M

^M Acadêmicos do curso de Medicina Veterinária, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, PR - Brasil, e-mails: cordeiro.alanna04@gmail.com; adnimilanezi@hotmail.com

^M Doutor em Ciência Animal, Professor adjunto da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, PR - Brasil, e-mail: batistaleandro@pucpr.br

^M Acadêmica do curso de Pós-Graduação em Ciência Animal, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, PR - Brasil, e-mail: camilademarco.vet@gmail.com

^M Mestre em Ciência Animal, Acadêmico do curso de Pós-Graduação em Ciência Animal, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, PR - Brasil, e-mail: diegobmelo@hotmail.com

^M Acadêmica do curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS - Brasil, e-mail: alinepaschoal3@gmail.com

^M Doutor em Zootecnia, Professor associado da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR - Brasil, e-mail: amaiorka@ufpr.br

^M Mestre em Microbiologia, Parasitologia e Patologia, Médico veterinário na Impestraco Latin America, Curitiba, PR - Brasil, e-mail: pedrorborcio@gmail.com

^M Mestre em Ciências Veterinárias, Professora adjunta da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, PR - Brasil, e-mail: kellymazutti@pucpr.br

Resumo

O desmame impõe um estresse significativo na vida dos leitões, caracterizado por uma alta incidência de distúrbios intestinais e depressão do crescimento em leitões. Esse baixo desempenho associado ao desmame em suínos é resultado de um estresse multifatorial, incluindo estresse ambiental, nutricional e psicológico. Dessa forma, é comum a inclusão de antimicrobianos na ração, utilizados como aditivos melhoradores de desempenho, para leitões na fase pós-desmame. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da adição de lincomicina na ração sobre a incidência de diarreia e desempenho em leitões na fase de creche. Para isso, foram utilizados 60 leitões recém-desmamados, os quais foram divididos em dois tratamentos, cada qual composto por dez repetições de três animais: grupo controle (ração sem antimicrobiano) e grupo lincomicina (ração com 22 mg/kg de lincomicina). O peso dos animais foi verificado ao início do experimento e utilizado para distribuí-los igualmente nas diferentes repetições de todos os tratamentos. Semanalmente, durante cinco semanas, o consumo diário de ração, o ganho de peso diário e a conversão alimentar dos suínos foram avaliados. As fezes foram monitoradas diariamente, com a atribuição de escores relacionados à consistência das mesmas. Os resultados demonstraram que a lincomicina, utilizada como



doi:10.7173/revista.v14.n2.p210
Licenciado sob uma Licença Creative Commons