

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CAMPUS DE MARECHAL CÂNDIDO RONDON
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA**

ÉRICO BOFFO

**DESEMPENHO ZOOTÉCNICO E SAÚDE INTESTINAL DE LEITÕES NA FASE DE
CRECHE ALIMENTADOS COM EXTRATO DE *Macleaya cordata***

MARECHAL CÂNDIDO RONDON

2025

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CAMPUS DE MARECHAL CÂNDIDO RONDON
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA

ÉRICO BOFFO

**DESEMPENHO ZOOTÉCNICO E SAÚDE INTESTINAL DE LEITÕES NA FASE DE
CRECHE ALIMENTADOS COM EXTRATO DE *Macleaya cordata***

Dissertação apresentada à Universidade Estadual do Oeste do Paraná como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, área de concentração em Produção e Nutrição Animal, para obtenção do título de Mestre em Zootecnia.

Orientador: Prof. Dr. Newton Tavares Escocard de Oliveira
Coorientador: Prof. Dr. Paulo Levi de Oliveira Carvalho

MARECHAL CÂNDIDO RONDON

2025

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Boffo, Érico

Desempenho zootécnico e saúde intestinal de leitões na fase de creche alimentados com extrato de *Macleaya cordata* / Érico Boffo; orientador Newton Tavares Escocard de Oliveira; coorientador Paulo Levi de Oliveira Carvalho. -- Marechal Cândido Rondon, 2025.

77 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Marechal Cândido Rondon) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, 2025.

1. Nutrição de suínos. 2. Aditivo fitogênico. 3. Extrato de *Macleaya cordata*. 4. Resistência antimicrobiana. I. Oliveira, Newton Tavares Escocard de, orient. II. Carvalho, Paulo Levi de Oliveira, coorient. III. Título.

ÉRICO BOFFO

Desempenho zootécnico e saúde intestinal de leitões na fase de creche alimentados com extrato de *Macleaya cordata*.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de “Mestre em Zootecnia”, Area de Concentração “Produção e Nutrição Animal”, Linha de Pesquisa “Produção e Nutrição de Não-Ruminantes / Aquicultura”, APROVADO pela seguinte Banca Examinadora:

Documento assinado digitalmente
 **NEWTON TAVARES ESCOCARD DE OLIVEIRA**
Data: 16/04/2025 13:44:40-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Orientador/ Presidente - Prof. Dr. Newton Tavares Escocard de Oliveira
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste) - *Campus* de Mal. Cândido Rondon

Documento assinado digitalmente
 **PAULO LEVI DE OLIVEIRA CARVALHO**
Data: 22/04/2025 14:15:23-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Coorientador – Prof. Dr. Paulo Levi de Oliveira Carvalho
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste) - *Campus* de Mal. Cândido Rondon

Documento assinado digitalmente
 **SILVANA TEIXEIRA CARVALHO**
Data: 23/04/2025 08:50:52-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Membro – Prof.^a Dr.^a Silvana Teixeira Carvalho
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste) - *Campus* de Mal. Cândido Rondon

Documento assinado digitalmente
 **LEANDRO BATISTA COSTA**
Data: 22/04/2025 09:19:35-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Membro – Prof. Dr. Leandro Batista Costa
Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR)

Marechal Cândido Rondon, 16 de abril de 2025.

DEDICATÓRIA

Primeiramente, a Deus, pois, sem ele, nada disso seria possível!

À minha esposa, Mariana, pela paciência, compreensão e apoio.

Ao nosso anjinho, Manuela, nossa filha querida, que, hoje, tem dois anos de idade e é uma bênção em nossas vidas.

À minha mãe, Cencion de Fátima, e ao meu pai, Sidnei, pelo dom da vida e o apoio de sempre.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, pela bênção da vida, pelo discernimento nas tomadas de decisões, pela gratidão que tenho de minha história de superação e realizações.

À minha esposa, Mariana, pela paciência, compreensão e apoio, que foram muito importantes em um momento como paternidade/maternidade em conjunto com este projeto.

Ao nosso anjinho, Manuela, nossa filha querida, que, hoje, tem dois anos de idade e é uma bênção em nossas vidas. Que ela, um dia, leia isso e possa sentir orgulho do papai.

À minha mãe, Cencion de Fátima, e ao meu pai, Sidnei, pelo dom da vida, os quais, mesmo com suas dificuldades, sempre me apoiaram a seguir estudando e me ajudaram com tudo o que estava ao alcance nesta vida.

Ao meu irmão, André, e à minha cunhada, Juliane, pelo apoio no início da minha graduação em medicina veterinária.

Ao meu falecido irmão de criação, Vagner, pelo incentivo ao ingresso em uma universidade após a conclusão de um curso técnico.

À minha tia, Inez, e ao meu tio, Nelson, por proporcionarem o meu ingresso no curso técnico após o ensino médio.

Ao meu professor, Renato, pela parceria nos tempos de PIBIC, que despertou o meu desejo de, um dia, ingressar no mestrado.

Aos meus professores, Renato, Nelson e Rennê, pela confiança via carta de recomendação para a realização do mestrado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná/Universidade Tecnológica Federal do Paraná - Dois Vizinhos, pela oportunidade de concluir o mestrado.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Newton Tavares Escocard de Oliveira, pela confiança, paciência, instruções, ajuda e profissionalismo na condução do projeto.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Paulo Levi de Oliveira Carvalho, por toda a ajuda e por me incentivar a iniciar esta trajetória.

À professora Silvana Teixeira Carvalho, que, com maestria, coordena a condução dos projetos.

Ao Grupo de Estudos e Pesquisa em Suínos (GEPS), por todo o apoio na condução do experimento.

À Liliana Bury de Azevedo, pós-doutoranda, que muito me auxiliou a organizar e conduzir este projeto.

À Vaccinar Indústria e Comércio LTDA, pelo apoio e patrocínio do projeto.

À 3B Agro, por ter cedido o local e os animais para a realização do experimento, em especial, ao proprietário, Jandir Bombardelli, à médica veterinária e colega de mestrado, Nara Brito, por toda a ajuda e suporte, e ao colaborador, Antônio, por me auxiliar nas atividades diárias.

DESEMPENHO ZOOTÉCNICO E SAÚDE INTESTINAL DE LEITÕES NA FASE DE CRECHE ALIMENTADOS COM EXTRATO DE *Macleaya cordata*

RESUMO - O presente trabalho teve por objetivo avaliar o efeito do extrato da planta *Macleaya cordata* (Willd.) R. BR sobre o desempenho zootécnico, ocorrência de diarreia, perfil hematológico e bioquímico, microbiologia intestinal e morfometria intestinal, peso relativo, comprimento e pH do conteúdo de órgãos, translocação de bactérias para o fígado, permeabilidade intestinal por dextrano, imunoglobulina G e glutathione peroxidase de leitões na fase de creche. Foram utilizados 320 animais (160 machos inteiros e 160 fêmeas), ambos oriundos de um cruzamento comercial Landrace x Large White, com peso inicial de alojamento de $7,80 \pm 1,07$ kg e desmamados aos 28 dias de vida, os quais foram alojados em um delineamento experimental de blocos casualizados com dois blocos, quatro tratamentos e quatro repetições de 10 leitões por baia em cada bloco, totalizando 32 unidades experimentais. O período experimental foi dividido em quatro fases alimentares: pré-inicial 1, pré-inicial 2, inicial 1 e inicial 2. Os tratamentos foram constituídos por: controle negativo (CN), dieta basal sem inclusão de aditivos melhoradores de desempenho, em todas as fases; controle positivo (CP), dieta basal com adição de 200 g t^{-1} de halquinol, como melhorador de desempenho e 0% de extrato de *Macleaya cordata* (MC), em todas as fases; dieta basal, com adição de 150 g t^{-1} de MC, como aditivo fitogênico, nas fases pré-inicial 1 e 2, e 100 g t^{-1} de MC, nas fases inicial 1 e 2 (MC150-100); e dieta basal, com adição de 150 g t^{-1} de MC, em todas as fases (MC150). Não houve efeito dos tratamentos ($P > 0,05$) sobre o desempenho zootécnico. Entretanto, suínos alimentados com o tratamento MC150 apresentaram o menor nível ($P < 0,0121$) de *Escherichia coli* no ceco, enquanto os animais que consumiram o tratamento CN tiveram a maior contagem dessa bactéria. O pH do jejuno foi mais baixo para leitões que receberam o tratamento CN e mais alto para leitões alimentados com o tratamento MC150-100. No ceco, os leitões que consumiram os tratamentos CN e CP obtiveram pH mais baixos do que aqueles alimentados com os tratamentos MC150-100 e MC150. No cólon, também foi obtido um pH mais baixo para leitões que receberam o tratamento CN, seguido pelo tratamento CP e com valores mais elevados de pH para leitões alimentados com MC150-100 e MC150. Apesar de elevar o pH de jejuno, ceco e cólon, o uso de 150 g t^{-1} de extrato de *Macleaya cordata* na dieta reduz a contagem de *Escherichia coli* no ceco de leitões desmamados e não afeta as demais variáveis analisadas.

Palavras-chave: aditivo fitogênico, microbiologia intestinal, produção sustentável de suínos, resistência antimicrobiana.

ZOOTECHNICAL PERFORMANCE AND INTESTINAL HEALTH OF NURSERY PIGLETS FED DIETS WITH *Macleaya cordata* EXTRACT

ABSTRACT – This study aimed to evaluate the effects of *Macleaya cordata* (Willd.) R. Br. extract on zootechnical performance, diarrhea incidence, hematological and biochemical profiles, intestinal microbiology and morphometry, relative organ weight and length, organ content pH, bacterial translocation to the liver, intestinal permeability to dextran, serum immunoglobulin G, and glutathione peroxidase activity in nursery piglets. A total of 320 piglets (160 intact males and 160 females) from a commercial Landrace × Large White cross, with an initial body weight of 7.80 ± 1.07 kg and weaned at 28 days of age, were assigned to a randomized block design with two blocks, four treatments, and four replicates of 10 piglets per pen, totaling 32 experimental units. The experimental period was divided into four feeding phases: pre-starter 1, pre-starter 2, starter 1, and starter 2. Treatments were: negative control (NC), basal diet without performance-enhancing additives; positive control (PC), basal diet with 200 g t^{-1} halquinol; MC150-100, basal diet with 150 g t^{-1} *Macleaya cordata* extract in pre-starter 1 and 2, and 100 g t^{-1} in starter 1 and 2; and MC150, basal diet with 150 g t^{-1} extract in all phases. No treatment effect ($P > 0.05$) was observed on zootechnical performance. However, pigs fed MC150 had the lowest ($P < 0.0121$) cecal *Escherichia coli* counts, while NC pigs had the highest. Jejunal pH was lowest in NC piglets and highest in MC150-100 piglets. In the cecum, NC and PC groups had lower pH than MC150-100 and MC150. In the colon, pH was lowest in NC, followed by PC, with higher values in MC150-100 and MC150. Although increasing pH in the jejunum, cecum, and colon, supplementation with 150 g t^{-1} *Macleaya cordata* extract reduced cecal *E. coli* counts in weaned piglets, without affecting other evaluated variables.

Keywords: *Escherichia coli*, intestinal microbiota, phytogetic additive, swine production, antimicrobial resistance.

LISTA DE ABREVIATURAS

?: porcentagem

$\mu\text{g mL}^{-1}$: micrograma por mililitro

ADGV: amplitude de distribuição de glbulo vermelhos

ADP: amplitude de distribuição das plaquetas

AGCC: cidos graxos de cadeia curta

ALB: albumina

ALB_I: albumina inóculo

ALO: alocriptopina

AMD: aditivo melhorador de desempenho

BAL: bactérias ácido lácticas

BER: berberina

CA: conversão alimentar

CDR: consumo diário de ro

CHCM: concentrao de hemoglobina corpuscular média

COL: colesterol

COL_I: colesterol inóculo

CSR: *Clostridium* sulfito redutores

DHSG: dihidrosanguinarina

DNA: cido desoxirribonucleico

EC: *Escherichia coli*

FA: fosfatase alcalina

FA_I: fosfatase alcalina inóculo

FITC: marcador não absorvível *fluorescein isothiocyanate dextran*

fL: unidade de medida de volume igual a 10-15 litros ou 1 micrmetro cúbico (μm^3)

g dL^{-1} : grama por decilitro

GLI: glicose

GLI_I: glicose inóculo

GPD: ganho de peso diário

GPX: glutathione peroxidase

h: hora

HCM: hemoglobina corpuscular média

HCT: hematócrito

HGB: hemoglobina

HT: hemácias totais
IGG: imunoglobulina G
kg: quilograma
Lsmeans: Least squares means
LT: leucócitos totais
m: metro
MC: *Macleaya cordata*
mg dL⁻¹: miligrama por decilitro
mm: milímetro
mU ml⁻¹: miliunidades por mililitro
ng ml⁻¹: nanograma por mililitro
OD: ocorrência de diarreia
PC: peso corporal
PCF: peso corporal final médio
PCI: peso corporal inicial médio
PCT: procalcitonina
pH: potencial hidrogeniônico
PLT: plaquetas totais
PRO: protopina
PT: proteínas totais
PT_I: proteínas totais inóculo
QUE: queleritrina
RNA: ácido ribonucleico
SG: sanguinarina
TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada
U L⁻¹: unidades por litro
UFC g⁻¹: unidades formadoras de colônias por grama
uL: microlitro
UR: ureia
UR_I: ureia inóculo
VCM: volume corpuscular médio
VPM: volume plaquetário médio

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Desafios entéricos de leitões após o desmame	16
Figura 2. Processo de extração de fitogênicos de materiais vegetais	23
Figura 3. Mecanismos pelos quais os alcaloides exercem seus efeitos antibacterianos	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Composição centesimal e nutricional calculada da dieta basal (CN) nas fases pré-inicial 1 e 2, e inicial 1 e 2 de leitões em fase de creche ¹ (como base alimentada).....	39
Tabela 2. Desempenho zootécnico de leitões em fase pré-inicial, inicial e período total de acordo com os tratamentos	48
Tabela 3. Valores plasmáticos de imunoglobulina G e glutathione peroxidase na fase pré-inicial de acordo com os tratamentos	50
Tabela 4. Comparação entre médias observadas de variáveis plasmáticas nas fases pré-inicial e inicial de acordo com os tratamentos.....	51
Tabela 5. Comparação entre médias observadas de hemograma de leitões no período total de acordo com os tratamentos	53
Tabela 6. Comparação entre médias observadas de morfometria intestinal e pH de conteúdo de órgãos digestórios de acordo com os tratamentos	55
Tabela 7. Comparação entre médias observadas de morfometria e permeabilidade intestinal de acordo com os tratamentos.....	56
Tabela 8. Comparação entre médias observadas de contagem bacteriana no fígado e ceco de acordo com os tratamentos	58
Tabela 9. Análises químicas das dietas experimentais	66
Tabela 10. Análises químicas das matérias-primas	66
Tabela 11. Estimativas de covariância e índices do modelo misto selecionado para variáveis de desempenho nas diversas fases experimentais	67
Tabela 12. Estimativas de covariância e índices do modelo misto selecionado para a variável plasmática imunoglobulina G na fase pré-inicial	68
Tabela 13. Estimativas de covariância e índices do modelo misto selecionado para variáveis plasmáticas nas fases pré-inicial e inicial	69
Tabela 14. Estimativas de covariância e índices do modelo misto selecionado para variáveis contidas no hemograma de leitões no período total	70
Tabela 15. Estimativas de covariância e índices do modelo misto selecionado para variáveis de abate de leitões	71
Tabela 16. Estimativas de covariância e índices do modelo misto selecionado para a altura de vilosidade, profundidade de cripta, relação altura de vilosidade : profundidade de cripta e concentração sanguínea de fluorescein isothiocyanate dextran mensurada na fase pré-inicial ..	72
Tabela 17. Estimativas de covariância e índices do modelo misto selecionado para a contagem bacteriana transformada (Box_Cox) no fígado e ceco	73

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. Revisão de literatura	13
2.1 Biosseguridade e práticas de manejo na fase de creche.....	13
2.2 Consequências do desmame	14
2.3. Sistema imunológico.....	17
2.4 Estresse oxidativo	19
2.5 Utilização e proibição de antibióticos melhoradores de desempenho em suínos	21
2.6 Desafios entéricos no pós-desmame e a utilização do halquinol	21
2.7 Fitogênicos na saúde intestinal	22
2.8 <i>Macleaya cordata</i> (Willd.) R. BR.	24
3. Referências	28
4. Material e métodos	36
4.1 Ética Animal	36
4.2 Local do experimento	36
4.3 Delineamento experimental, tratamentos, alojamento dos animais, instalações e manejo ..	36
4.4 Dietas experimentais.....	38
4.5 Desempenho zootécnico.	41
4.6 Ocorrência de diarreia.....	41
4.7 Imunoglobulina G e glutathione peroxidase	41
4.8 Perfil hematológico e bioquímico	42
4.9 Microbiologia intestinal	43
4.10 Morfometria intestinal	44
4.11 Peso relativo, comprimento e pH do conteúdo de órgãos.....	44
4.12 Translocação de bactérias para o fígado	44
4.13 Permeabilidade intestinal por dextrano.....	45
4.14 Procedimentos estatísticos	46
5 Resultados e discussão	48
5.1 Desempenho zootécnico	48
5.2 Ocorrência de diarreia.....	49
5.3 <i>Status</i> hematológico, imune, bioquímico e redox.....	50
5.4 Peso relativo, comprimento e pH de conteúdo dos órgãos.	54
6 Conclusões.....	60
7 Referências	61
APÊNDICE A	66
APÊNDICE B.....	67

1. INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana é uma preocupação crescente no mundo. O uso indiscriminado de antibióticos melhoradores de desempenho na produção animal é um dos possíveis fatores que contribuem para o surgimento e disseminação dessa resistência. Bactérias nocivas e resistentes a antimicrobianos que infectam os animais podem ser transmitidas aos seres humanos por meio dos alimentos, caso não se tomem os devidos cuidados com inspeção sanitária. A segurança alimentar é uma responsabilidade multissetorial, compartilhada entre governos, indústria, produtores, academia e consumidores, de maneira que todos têm um papel importante para garantir a segurança alimentar mundial (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

No Brasil, a proibição da utilização dos antimicrobianos tilosina, lincomicina e tiamulina, como aditivos melhoradores de desempenho, ocorreu de acordo com a Instrução Normativa nº 1, de 13 de janeiro de 2020 (BRASIL, 2020). Diante de tal proibição na produção de suínos, fez-se necessária a avaliação de alternativas aos antibióticos melhoradores de desempenho, visando minimizar uma lacuna científica que envolve o uso de produtos naturais. Dentre esses produtos alternativos, destacam-se os aditivos fitogênicos (VILELLA, 2021).

Os aditivos fitogênicos que contêm fitoquímicos são compostos derivados de plantas, podendo-se citar os alcaloides, fenólicos e polifenóis, flavonoides, quinonas, taninos, cumarinas, terpenos, lectinas e polipeptídeos, saponinas (GUPTA & BIRDI, 2017; DAS & RUHAL, 2025), com destaque para os flavonoides, os terpenoides e os alcaloides. Esses compostos naturais possuem uma variedade de composições químicas e modos de ação que podem suprimir o crescimento bacteriano, além de aumentar a eficiência dos antibióticos atuais. Os alcaloides mais estudados são os isoquinolínicos, piridínicos, indólicos e esteroidais (DAS & RUHAL, 2025).

Dentre esses grupos de fitoquímicos, os utilizados no presente trabalho foram os alcaloides isoquinolínicos (LIU et al., 2017) derivados da planta *Macleaya cordata*, uma espécie de planta medicinal da família *Papaveraceae* seguramente utilizada para a fabricação de aditivos antimicrobianos para a alimentação animal e amplamente utilizado como aditivo alimentar para suínos.

Estudos recentes demonstraram que o tratamento combinado entre antibióticos e fitoquímicos tem efeito sinérgico, melhorando a eficácia dos antibióticos e minimizando a sua toxicidade. Dessa forma, pode-se até utilizar doses mais baixas de antimicrobianos para combater patógenos-alvo (AHAMED; IBRAHIM; SRINIVASAN, 2022). Os principais

mecanismos de ação dos alcaloides contra as bactérias são: inibição do ácido nucléico e síntese de proteínas, inibição de divisão celular, ruptura da membrana e da parede celular, inibição do metabolismo energético, além de inibição enzimática e das bombas de efluxo (DAS & RUHAL, 2025).

Em um contexto prático, os aditivos fitogênicos ou extratos vegetais agem como melhoradores de desempenho de animais, o que auxilia a manter a saúde intestinal, promovendo maior ganho de peso diário e melhor conversão alimentar (COSTA; TSE; MIYADA, 2007).

A condução deste estudo pretendeu constatar os efeitos benéficos da utilização do extrato da *Macleaya cordata* sobre variáveis de desempenho zootécnico, saúde intestinal, imunidade e efeitos antioxidantes. Assim, o presente estudo tem por objetivo avaliar o efeito do extrato da planta *Macleaya cordata* (Willd.) R. BR na dieta de leitões de creche sobre o desempenho zootécnico, ocorrência de diarreia, perfil hematológico e bioquímico, microbiologia e morfometria intestinal, peso relativo dos órgãos, comprimento e pH do conteúdo digestório, translocação de bactérias para o fígado, permeabilidade intestinal e a concentração sérica de imunoglobulina G e glutathione peroxidase.

2. Revisão de literatura

2.1 Biossegurança e práticas de manejo na fase de creche

O controle de enfermidades nas granjas é dependente de medidas de biossegurança, que são ações de prevenção à introdução e disseminação de agentes patogênicos causadores de doenças (AMASS & CLARK, 1999). Adotar essas práticas é essencial para manter a saúde dos animais em uma cadeia produtiva de suínos (OJABO & ENYA, 2020). Há uma tendência mundial para que o setor produtivo reduza o uso de antimicrobianos no controle de doenças, a fim de evitar o desenvolvimento de resistência antimicrobiana. Para garantir uma produção de suínos com menor incidência de infecções e riscos de surtos endêmicos, torna-se necessário adotar e praticar medidas de biossegurança nas granjas (RAASCH et al., 2020).

O modelo de produção em granjas no Brasil é caracterizado por dois sistemas principais: o sistema de ciclo completo e o de produção em locais distintos. No de ciclo completo, a gestação, maternidade, creche, crescimento e terminação ocorrem no mesmo local, sem a introdução de animais provenientes de outras propriedades produtivas. Por outro lado, o sistema de produção em locais distintos tem sido amplamente adotado pelas agroindústrias, que operam em parceria com os produtores por meio de um sistema de integração. Essa divisão de categorias

produtivas entre diferentes sítios ocasiona a introdução e mistura de suínos de diversas origens, facilitando o transporte e disseminação de uma variedade de patógenos (OPRIESSNIG; GIMÉNEZ-LIROLA; HALBUR, 2011). A intensificação da produção nesse sistema de produção, aliada a baixas condições de higiene e altas densidades de alojamento de animais, são observadas nas agroindústrias e atreladas a um aumento de disseminação de patógenos.

As condições inapropriadas de higiene e manejo sanitário aumentam a pressão microbiana do ambiente, resultando em ativação constante do sistema imunológico dos suínos, com consequente redução de desempenho (LE FLOC'H et al., 2009). No contexto do impacto de baixas condições sanitárias de alojamento, o consumo de ração, o ganho de peso e a eficiência alimentar de leitões recém-desmamados foram reduzidos em 11, 5 e 7%, respectivamente (PASTORELLI et al., 2012a). Ademais, em um estudo por metanálise, observou-se que más condições sanitárias repercutiram negativamente sobre o desempenho de suínos, reduzindo 4% do consumo de ração e 10% do ganho de peso em comparação com animais mantidos em boas condições (PASTORELLI et al., 2012b).

2.2 Consequências do desmame

Além das baixas condições sanitárias, frequentemente observadas em ganjas comerciais, o desmame também impõe um desafio à saúde e ao desempenho dos leitões na fase de creche.

O desmame é considerado o período de maior estresse na vida produtiva de suínos, o qual ocorre geralmente entre 21 e 28 dias de vida. Durante esse período, os suínos são submetidos a diversos fatores estressores, a saber: separação abrupta da porca; troca da dieta líquida (leite), altamente digestível e palatável, por uma dieta sólida e seca à base de cereais, menos digestível e palatável; estabelecimento de uma nova hierarquia social e mistura com suínos de outras leitegadas (CAMPBELL; CRENSHAW; POLO, 2013; PLUSKE; TURPIN; KIM, 2018; GRESSE et al., 2019; MODINA et al., 2019; GIMSA; TUCHSCHERER; KANITZ, 2018).

Essas mudanças causam uma queda drástica no consumo de ração, aumentando as chances de susceptibilidade a organismos patogênicos. Além disso, tais mudanças frequentemente resultam em alta incidência de diarreia pós-desmame com baixo desempenho dos leitões (PLUSKE, 2016; PLUSKE; TURPIN; KIM, 2018; WEI et al., 2021; ZHENG et al., 2021).

A acidez estomacal protege o estômago contra microrganismos patogênicos e proporciona um pH adequado para ação das pepsinas. Ocorre que, na transição do desmame, o leitão tem dificuldade para manter um pH estomacal baixo, o que compromete a conversão de

pepsinogênio em pepsina. Somado a isso, há uma baixa produção de ácido clorídrico por parte das células parietais, o que prejudica o combate a bactérias patogênicas causadoras de diarreia, a qual tem sua ocorrência potencializada pelo pH estomacal estar aumentado; isso prejudica a ação da pepsina (LINGBEEK et al., 2021; NOWAK et al., 2021; SANTOS et al., 2021; WEI et al., 2021; ZHENG et al., 2021). Essa sequência de fatos prejudica a digestão de proteínas, o que ocasiona uma proliferação de microrganismos patogênicos e perda de desempenho zootécnico dos animais (CANIBE et al., 2022).

O baixo consumo de ração resulta em alterações na estrutura do epitélio intestinal, o que explica parte da queda de desempenho dos leitões nos primeiros dias após o desmame (LALLÈS et al., 2004; SUIRYANRAYNA & RAMANA, 2015; GRESSE et al., 2017; NOWAK et al., 2021).

Dentro de 24 horas após o desmame, há uma redução na altura das vilosidades, que deixam de apresentar formas alongadas e passam a ser mais curtas e largas, devido a uma maior descamação dos enterócitos. Além disso, acelera-se a diferenciação celular, causando aprofundamento das criptas. Essas alterações na morfologia intestinal promovem uma redução das secreções enzimáticas digestivas, presentes na borda em escova dos enterócitos, e diminuem o número de células absortivas, o que produz uma menor área absortiva do trato digestivo (WIJTEN; VAN DER MEULEN; VERSTEGEN, 2011; YUAN et al., 2021).

A diminuição da altura das vilosidades, após o desmame, aumenta a passagem de nutrientes para o intestino grosso, facilitando o desenvolvimento de agentes patogênicos, que podem originar doenças entéricas. A redução na capacidade digestiva e absortiva induz o desenvolvimento de diarreia, pois os nutrientes não absorvidos podem atuar como substrato para multiplicação de microrganismos patogênicos (LALLÈS et al., 2007; YUAN et al., 2021).

Do nascimento até a fase de desmame, considera-se que a microbiota intestinal dos leitões está em simbiose. Após o desmame, com a transição alimentar de dieta predominantemente líquida para sólida, estresse social, aumento de pressão de infecção, antibióticos via ração e injetável, começa um processo de inflamação intestinal com disbiose e alterações em epitélio intestinal, visto que aumenta a permeabilidade intestinal, além de ocasionar translocação de bactérias maléficas para outros órgãos (Figura 1).

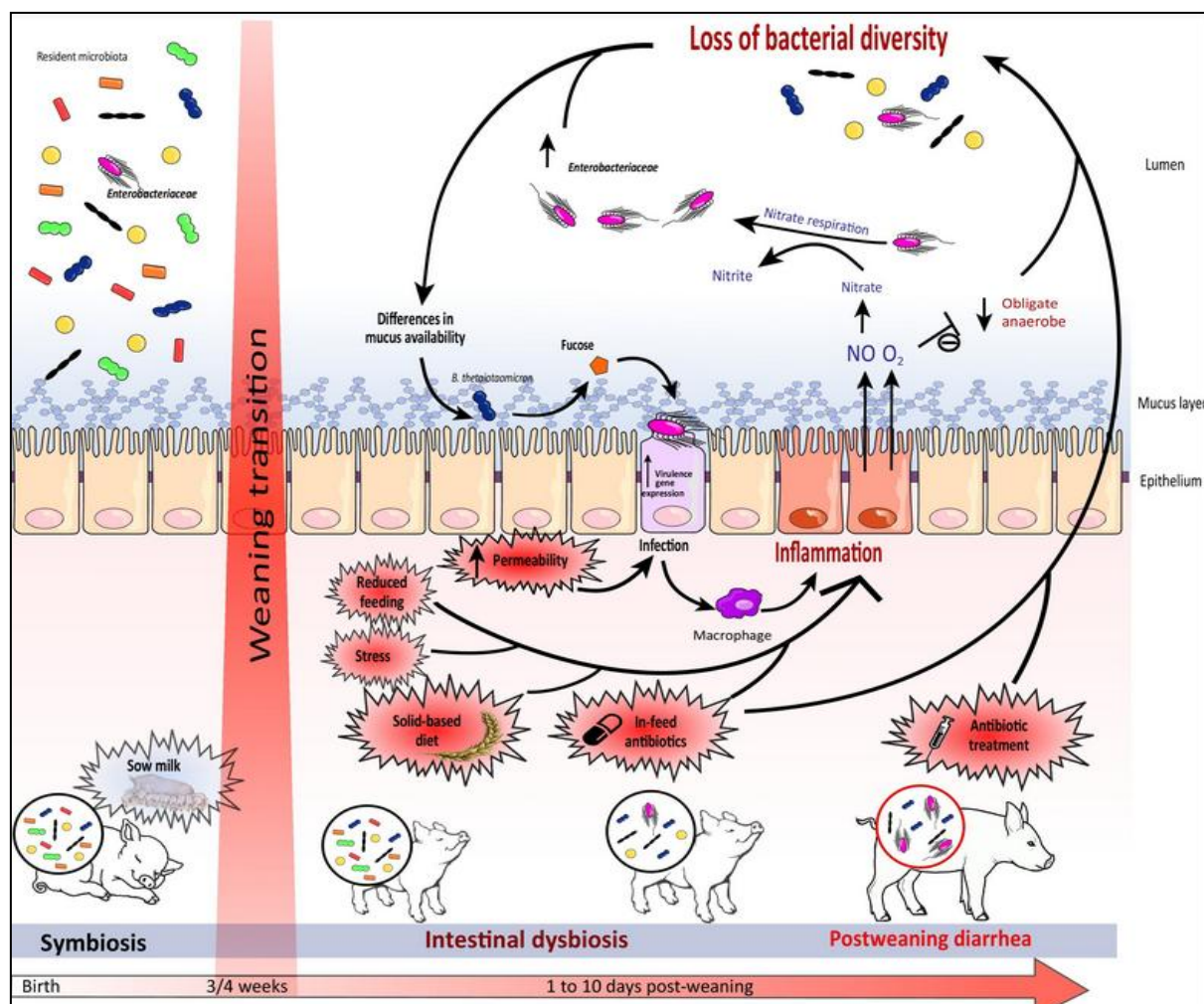


Figura 1. Desafios entéricos de leitões após o desmame.

Fonte: Gresse et al. (2017)

As alterações morfológicas que ocorrem no intestino durante o período de desmame podem permitir a translocação bacteriana para órgãos, como fígado, baço, linfonodos mesentéricos, em decorrência de processos inflamatórios intestinais, provavelmente por alterações na permeabilidade intestinal (ALAM et al., 2014). Jayaraman et al. (2017) verificaram que leitões alojados sob condições sanitárias desafiadoras apresentaram lesões na mucosa intestinal e consequente aumento na permeabilidade. O estudo sugere que os efeitos negativos do desmame podem ser potencializados pelas más condições sanitárias das creches. Concomitantemente a isso, o leitão recém-desmamado possui um sistema imunológico pouco desenvolvido para lidar com a carga patogênica imposta pelas baixas condições sanitárias das instalações, nas quais é alojado após o desmame.

Em adição, o peso, a idade e a ordem de parto podem influenciar a capacidade imunológica dos leitões. A imunidade passiva advém de desafios imunológicos vividos pela mãe, como vacinação ou exposição a patógenos. Pelo fato de porcas mais velhas terem tido mais contato com desafios imunológicos, elas tendem a produzir colostro com melhor concentração e qualidade de imunoglobulinas, quando comparadas às primíparas, que geram leitões menos capacitados para uma resposta imunológica (VODOLAZSKA; FEYERA; LAURIDSEN, 2023). Os leitões desmamados aos 21 dias também são menos capacitados imunologicamente do que os leitões desmamados aos 28 dias e essa diferença se reflete no desempenho e viabilidade dos leitões (CAO et al., 2022).

Nesse cenário de desafio, a adição de fitogênicos a dietas de suínos pode resultar em maior ganho de peso e melhora da conversão alimentar; ademais, tende a melhorar a digestibilidade de nutrientes, ao estimular a secreção de enzimas digestivas e aumentar a expressão de transportadores de nutrientes no intestino (WANG et al., 2020; HUTING et al., 2021; CHEN et al., 2023). A fim de minimizar o efeito adverso das alterações fisiológicas e metabólicas nos leitões recém-desmamados, são necessárias estratégias dietéticas eficazes que melhorem a saúde intestinal e o desempenho dos leitões desmamados, mantendo-os com padrão de segurança para os consumidores e produtivos para os agricultores (XU et al., 2018; CHEN et al., 2023; HUTING et al., 2021).

2.3. Sistema imunológico.

O sistema imunológico protege o hospedeiro contra a ação de microrganismos patogênicos por meio de diferentes mecanismos de defesa; assim, consiste na resposta imune inata e adquirida, que é altamente inter-relacionada através de células, citocinas e moléculas de sinalização (KIM et al., 2007).

Nos suínos, o desenvolvimento do sistema imune começa no início da gestação: em fetos de 30-40 dias, aparecem as células B no baço e T no timo, e aumentam progressivamente até o final da gestação. Após o nascimento, o colostro confere ao leitão recém-nascido componentes nutricionais, anticorpos maternos e células imunes. A resposta imune inata é o conjunto de mecanismos de defesa do organismo que independe do contato prévio com o agente patogênico. Seus componentes consistem em barreiras físicas (pele, camada de células endoteliais dos tratos respiratório e gastrointestinal), fagócitos mononucleares (monócitos e macrófagos), células

dendríticas, granulócitos (neutrófilos, eosinófilos e basófilos), mastócitos, células natural killer e plaquetas (MAIR et al., 2014).

Uma das características básicas associadas à imunidade inata é sua capacidade limitada de distinguir um microrganismo de outro, segundo a qual ela funciona geralmente do mesmo modo contra a maioria dos agentes infecciosos. Os mecanismos da resposta imune inata representam a primeira linha de defesa do hospedeiro contra agentes patogênicos que respondem aos estímulos produzidos pelos patógenos de maneira inespecífica. A resposta imune inata, quando ativada por patógenos microbianos ou parasitários, desencadeia um processo inflamatório por meio de sinais químicos e recrutamento de neutrófilos fagocitários, células dendríticas e macrófagos (LI et al., 2007a).

Quando a infecção não pode ser totalmente eliminada pela imunidade inata em um curto período, a resposta imune adaptativa é acionada para destruir os agentes infecciosos. A imunidade adaptativa possui uma notável especificidade para moléculas distintas e possui capacidade de memória necessária para desencadear respostas imunes (KICK et al., 2012). Os componentes da imunidade específica são os linfócitos e os seus anticorpos; as substâncias estranhas que induzem respostas imunes específicas são os antígenos. Nesse contexto, os linfócitos são células importantes na resposta imunitária por expressarem receptores para diversos antígenos. Os principais linfócitos responsáveis pela resposta imune adaptativa são os linfócitos B e T, que possuem diferentes funções no sistema imune e tipos distintos de receptores antigênicos (BONILLA & OETTGEN, 2010).

Os linfócitos B sintetizam e secretam anticorpos na corrente sanguínea com o propósito de identificar e neutralizar determinados patógenos, enquanto os linfócitos T produzem receptores específicos com o objetivo de identificar possíveis infecções ou alterações em células do organismo. Essa resposta imunológica torna-se eficaz ao longo de dias após a estimulação inicial (LI et al., 2007b).

O trato gastrointestinal é um segmento complexo formado por diferentes estruturas que inclui o epitélio intestinal, o qual contém células absorptivas, caliciformes e enteroendócrinas, entre outras. Além das funções de digestão, absorção e metabolismo dos nutrientes dietéticos, o trato gastrointestinal é fundamental para servir como barreira contra patógenos e produtos tóxicos (VERDONK et al., 2007). O intestino do hospedeiro é protegido dos componentes antigênicos por barreiras físicas e químicas formadas pelo epitélio gastrointestinal (BEVINS; MARTIN-PORTER; GANZ, 1999).

Essas barreiras são reforçadas pela resposta imune inata e adquirida da mucosa intestinal. O reconhecimento de patógenos pela mucosa é mediado por um conjunto de receptores que são

chamados de receptores de reconhecimento padrão (RRPs). Esses receptores localizados na mucosa intestinal reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) que são compartilhados por um grande grupo de microrganismos. A interação de RRPs com PAMPs desencadeia uma cascata de sinalização que culmina na liberação de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e o recrutamento de células inflamatórias (MELO et al., 2016). No entanto, a imaturidade imunológica dos leitões compromete a atuação das células epiteliais intestinais em sinalizar o início da resposta imune inata e adquirida do hospedeiro para o recrutamento e ativação de neutrófilos, macrófagos, linfócitos T, linfócitos B, células dendríticas e a produção de citocinas e quimiocinas (PIÉ et al., 2004).

2.4 Estresse oxidativo

O estado oxidativo reflete o equilíbrio entre moléculas oxidantes e antioxidantes em organismos vivos. Sob certas circunstâncias fisiológicas, como ativação imunológica ou estresse, pode haver um desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes, com aumento da produção de oxigênio e nitrogênio reativos, os radicais livres (LYKKESFELDT & SVENDSEN, 2007). Os radicais livres são produzidos por células imunes como parte da resposta imune inata. Citocinas, como IL-1 (interleucina 1) e TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), estimulam a produção de espécies reativas de oxigênio, incluindo o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), óxido nítrico (NO), hidroxila ($OH^\cdot$) e peroxinitrito ($ONOO^\cdot$) de células fagocíticas e endoteliais para destruir organismos invasores. Os radicais livres são moléculas que contêm átomos de oxigênio com um elétron desemparelhado e possuem fortes propriedades bactericidas (RAKHSHANDEH & DE LANGE, 2012).

O estresse oxidativo causa oxidação de biomoléculas, como lipídeos, proteínas e DNA, e, conseqüentemente, a perda de suas funções biológicas e/ou desequilíbrio homeostático, que se manifesta por meio de danos oxidativos às células e tecidos. O sistema de defesa antioxidante de organismos aeróbios envolve componentes endógenos como as enzimas glutathiona reduzida (GSH), superóxido dismutase (SOD), glutathiona peroxidase (GPx), catalase e moléculas exógenas, como vitaminas (A, C, E) e selênio (BUCHET et al., 2017).

Os biomarcadores relacionados ao dano oxidativo são classificados conforme a biomolécula sobre a qual as espécies reativas atuam. Os aldeídos são substâncias geradas durante a oxidação dos lipídeos; o malondialdeído (MDA) é um dos mais comuns, resultante da peroxidação lipídica do tecido (LYKKESFELDT & SVENDSEN, 2007). O aumento de

SOD no plasma é um indicador sistêmico de danos à mucosa intestinal por consequência do estresse oxidativo (DINCER et al., 2007).

O dano oxidativo das proteínas é um processo complexo, pois vinte aminoácidos diferentes podem sofrer oxidação, de diferentes formas, por uma grande variedade de espécies reativas. Espécies reativas de oxigênio são produzidas com os radicais peroxilas convertendo-se em radicais superóxidos. Os grupos carbonila são os biomarcadores mais relevantes do dano oxidativo da proteína. Esses são produtos da ação direta das espécies reativas sobre as cadeias laterais dos aminoácidos ou, indiretamente, mediante a ligação de glicose ou aldeídos (DINCER et al., 2007).

A glutathiona é um tripeptídeo formado por cisteína (Cis), glicina e glutamina (LE FLOC'H et al., 2018) e é o principal antioxidante celular em mamíferos, estando presente no interior das células de duas formas: reduzida (GSH) e oxidada (GSSG). Em condições de desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes, haverá mudanças no estado redox da glutathiona, caracterizando-se um desequilíbrio entre a produção de GSSG e o consumo GHS (CIRCU & AW, 2012). Dessa forma, a magnitude do estresse oxidativo pode ser monitorada pelas dosagens de GSSH ou pela razão GSSG/GSH, bem como a avaliação da atividade de outras enzimas antioxidantes, como a SOD e a catalase.

A ruptura da barreira intestinal e a estimulação do sistema imunológico podem desencadear o estresse oxidativo, com a liberação de espécies reativas de oxigênio como consequência da reação inflamatória (CIRCU & AW, 2012). Sabe-se que a capacidade antioxidante dos enterócitos é comprometida na presença de bactérias patogênicas. Rodrigues et al. (2021) observaram maiores níveis plasmáticos de SOD e MDA, além de redução de GSH e aumento da GSSG, em leitões desmamados inoculados com *Salmonella typhimurium*.

Nesse contexto, leitões recém-desmamados criados sob más condições de manejo (alta densidade animal, mistura de animais, falta de limpeza e desinfecção da sala e estresse térmico) apresentaram uma capacidade antioxidante reduzida e, conseqüentemente, maior estresse oxidativo em comparação com animais criados sob boas condições de manejo (BUCHET et al., 2017).

Estratégias nutricionais que utilizam aminoácidos funcionais, ácidos orgânicos e fitoquímicos têm demonstrado benefícios para a saúde intestinal, proporcionando benefícios, como o fortalecimento da imunidade da mucosa, a redução do estresse oxidativo e a melhora da função de barreira intestinal (MODINA et al., 2019; XIONG et al., 2019). Ademais, aditivos alimentares, a exemplo de peptídeos antimicrobianos e probióticos, são também empregados

para reforçar a imunidade intestinal e regular a microbiota intestinal, ajudando a mitigar os efeitos negativos do desmame (XIONG et al., 2019).

2.5 Utilização e proibição de antibióticos melhoradores de desempenho em suínos

A legislação brasileira tem imposto restrições ao uso de antimicrobianos melhoradores de desempenho na produção animal devido a efeitos colaterais e à necessidade de preservar princípios ativos para uso na saúde humana (ABCS, 2022). Desde o ano de 1998, foram lançados dez documentos oficiais, entre ofícios, portarias e instruções normativas, que regulamentam a utilização de antimicrobianos na alimentação dos suínos no Brasil (BRASIL, 2023).

Nesse sentido, é possível destacar três Instruções Normativas que proíbem, em todo o território nacional, a importação, fabricação e o uso das substâncias antimicrobianas com finalidade de aditivo zootécnico melhorador de desempenho na alimentação animal. Uma delas proíbe a utilização de anfenicóis, tetraciclina, beta lactâmicos (benzilpenicilâmicos e cefalosporinas), quinolonas e sulfonamidas (BRASIL, 2009). Outra proíbe a utilização de espiramicina e eritromicina (BRASIL, 2012). E a mais recente, com a proibição de tilosina, lincomicina e tiamulina, classificados como importantes na medicina humana (BRASIL, 2020).

Todo o histórico de proibições de antimicrobianos como melhoradores de desempenho evidencia a importante percepção da necessidade de se buscar aditivos naturais alternativos para controle de enfermidades suínas, dentre esses, os aditivos fitogênicos aparecem como ótima opção.

2.6 Desafios entéricos no pós-desmame e a utilização do halquinol

A mudança física da dieta, a mudança de ambiente, a separação da porca e a nova hierarquia social são fatores estressantes para os leitões que favorecem a multiplicação de agentes infecciosos no intestino, determinando a ocorrência de diarreias. A *Escherichia coli* é a principal causa mundial de mortalidade e morbidade pós-desmame (CAMPBELL; CRENSHAW; POLO, 2013; PLUSKE; TURPIN; KIM, 2018; GRESSE et al., 2019; MODINA et al., 2019; GIMSA; TUCHSCHERER; KANITZ, 2018).

O halquinol é uma mistura de derivados de quinolina que contém 5,7-dicloro-8-hidroxiquinolina (5,7-DCHQ) a 57–74%, 5-cloro-8- hidroxiquinolina (5-CHQ) a 23–40% e 7-

cloro-8-quinolina (7- CHQ) a 0–4%. Esse composto atua como um agente antimicrobiano de amplo espectro, sendo bastante utilizado por suas propriedades antibacterianas, antifúngicas e antiprotozoárias, principalmente como melhorador de desempenho em suínos e aves. Em suínos, ele tem sido administrado para tratar e prevenir diarreias causadas por *Escherichia coli* e *Salmonella spp.* (JECFA, 2017; HABIB, et al., 2019). O halquinol é um dos aditivos autorizados para suínos como melhoradores de desempenho (BRASIL, 2015), que atinge concentrações plasmáticas máximas dentro de 0,5 a 6 horas (JECFA, 2017).

Em um estudo que avaliou diferentes aditivos dietéticos, leitões alimentados com dieta contendo halquinol apresentaram uma menor incidência de diarreia em comparação com aqueles que receberam uma dieta de controle negativo, sugerindo alguns impactos positivos na saúde intestinal, sem afetar metabólitos sanguíneos; isso indica que o halquinol não afetou negativamente o perfil bioquímico sanguíneo dos leitões (BARBOSA et al., 2023). Em suma, embora o halquinol não altere significativamente a composição microbiana geral do intestino, ele ajuda a manter o equilíbrio, visto que reduz bactérias patogênicas Gram-negativas como *E. coli* e *Salmonella* (JECFA, 2017).

2.7 Fitogênicos na saúde intestinal

Os aditivos fitogênicos são compostos por fitoquímicos derivados de plantas, podendo-se citar os alcaloides, fenólicos e polifenóis, flavonoides, quinonas, taninos, cumarinas, terpenos, lectinas, polipeptídeos e saponinas (GUPTA & BIRDI, 2017; DAS & RUHAL, 2025) com destaque para os flavonoides, os terpenoides e os alcaloides. Esses compostos químicos naturais possuem uma variedade de composições químicas e modos de ação que podem suprimir o crescimento bacteriano, além de aumentar a eficiência dos antibióticos atuais. Os alcaloides mais estudados são os isoquinolínicos, piridínicos, indólicos e esteroidais (DAS & RUHAL, 2025).

Uma característica estrutural comum dos alcaloides é a presença de um átomo de nitrogênio. Também, podem ser encontrados carbono, hidrogênio e oxigênio na maioria dos alcaloides. Em termos de estrutura química, existem duas grandes divisões de alcaloides, sendo eles os heterocíclicos, que contêm nitrogênio no heterociclo, e os alcaloides não-heterocíclicos, que contêm nitrogênio em uma cadeia lateral (CUSHNIE; CUSHNIE; LAMB, 2014).

A técnica de extração dos alcaloides varia de acordo com o alcaloide alvo e a fonte vegetal escolhida. Em geral, a planta deve ser moída e transformada em um pó relativamente grosso,

para maximizar o contato entre planta e o solvente que irá liberar os alcaloides e deixá-los livres. Normalmente, os alcaloides encontram-se nas plantas na forma de sais ácidos, como tanatos e oxalatos. Para que haja a liberação desses alcaloides, o extrato da planta deve receber um solvente de pH básico (álcali), como o hidróxido de amônio (NH_4OH), hidróxido de sódio (NaOH) ou o hidróxido de potássio (KOH) (ZHANG; LIN; YE, 2018) (Figura 2).

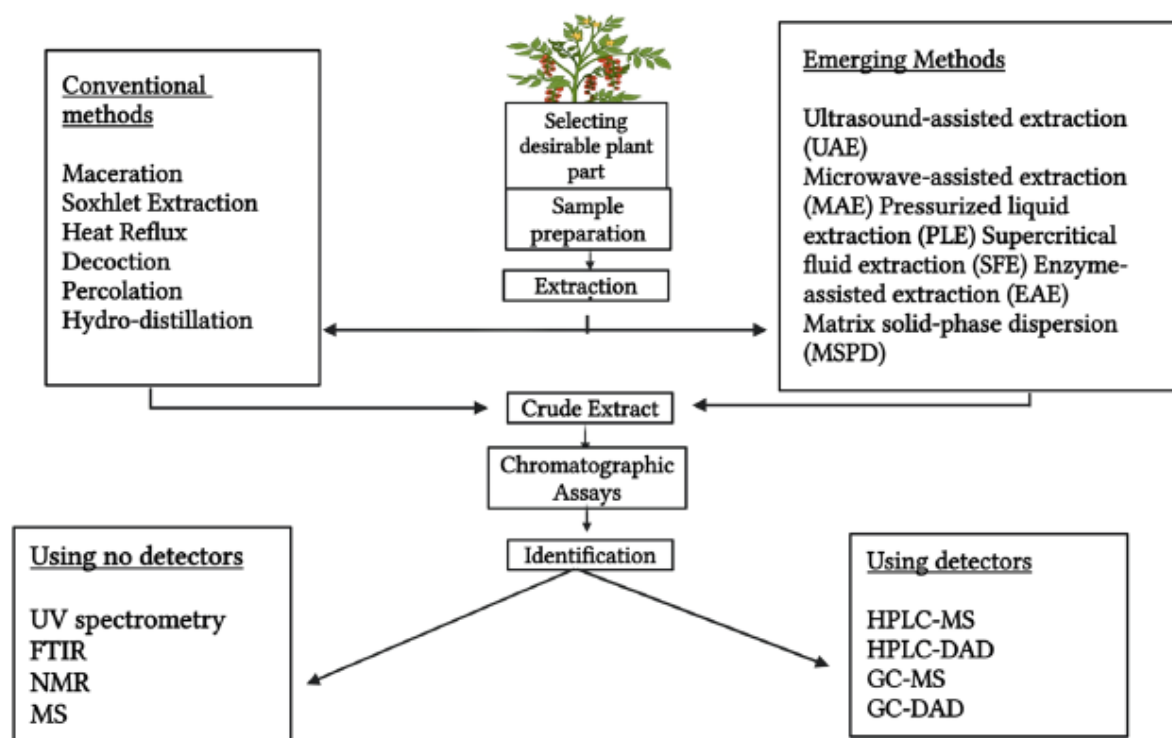


Figura 2. Processo de extração de fitoquímicos de materiais vegetais.

Fonte: Das & Ruhel (2025).

Frequentemente, surge uma nova resistência antimicrobiana antes do desenvolvimento de um novo princípio ativo antimicrobiano convencional. Em relação a isso, a terapia combinada entre antimicrobianos convencionais e fitogênicos apresenta benefícios, como a redução dos riscos de resistência antimicrobiana (WORTHINGTON & MELANDER, 2013; GUPTA & BIRDI, 2017; SHEARD et al., 2019). O tratamento combinado entre antibióticos e fitoquímicos tem efeito sinérgico, já que melhora a eficácia dos antibióticos e minimiza a toxicidade, podendo-se utilizar doses mais baixas de antimicrobianos para combater patógenos (AHAMED; IBRAHIM; SRINIVASAN, 2022)

De modo semelhante, a variedade de fitoquímicos complexos encontrados nos extratos de plantas tem permitido que esses extratos combatam agentes infecciosos por várias vias de ação (GUPTA & BIRDI, 2017).

Leitões desmamados alimentados com mistura de ervas chinesas fermentadas e extratos de ervas apresentaram melhor desempenho, com aumento do ganho médio diário e melhora da conversão alimentar. Houve também melhor digestibilidade de nutrientes ao estimular a secreção de enzimas digestivas e aumento da expressão de transportadores de nutrientes no intestino (WANG et al., 2020; CHEN et al., 2023). Extratos de plantas melhoraram a morfologia intestinal, ao aumentar a altura das vilosidades, a relação entre a altura das vilosidades e a profundidade das criptas de leitões, que são indicadores importantes de melhor absorção de nutrientes e saúde intestinal (WANG et al., 2020, CHEN et al., 2024).

Esses extratos impactaram positivamente a microbiota intestinal, promovendo o crescimento de bactérias benéficas, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, enquanto reduzem bactérias nocivas, como *Escherichia coli*. Essa modulação contribui para a manutenção de um ambiente intestinal saudável (WANG et al., 2021; CHEN et al., 2023).

As misturas de ervas melhoraram a capacidade antioxidante ao aumentarem a atividade da enzima catalase e a capacidade antioxidante total, enquanto reduziram os marcadores de estresse oxidativo. Além disso, elas promoveram o fortalecimento das respostas imunológicas ao elevarem os níveis de imunoglobulinas e outras proteínas relacionadas ao sistema imunológico (WANG et al., 2021; YANG et al., 2021; XU et al., 2022).

O uso de extratos de ervas reduziu significativamente a incidência de diarreia em leitões desmamados, um problema comum durante o desmame. Isso foi alcançado por meio da melhoria da saúde intestinal e da redução da inflamação intestinal (WANG et al., 2021; CHEN et al., 2024).

2.8 *Macleaya cordata* (Willd.) R. BR.

O uso excessivo de antibióticos na agricultura e medicina animal tem causado uma série de potenciais ameaças à saúde pública. A *Macleaya cordata* (MC) é uma espécie de planta medicinal da família *Papaveraceae* seguramente utilizada para a fabricação de aditivos antimicrobianos para a alimentação animal.

Com base em resultados de teste de tolerância em leitões desmamados, a autoridade europeia para a segurança alimentar não tem preocupações de segurança quanto à utilização

do extrato da *Macleaya cordata* para leitões lactentes e outros suínos em crescimento (BAMPIDIS et al., 2024). Com atestada seguridade e diferentes mecanismos de ação, o extrato de *Macleaya cordata* reúne condições excepcionais para atuar como uma ferramenta benéfica estratégica para uso em leitões no pós-desmame.

Os princípios ativos da MC são denominados alcaloides isoquinolínicos (LIU et al., 2017). Qing et al. (2021) identificaram 204 alcaloides isoquinolínicos no gênero *Macleaya* (*Macleaya cordata* e *Macleaya microcarpa*), sendo alguns dos principais: sanguinarina (SG), berberina (BER), queleritrina (QUE), protopina (PRO) e alocriptopina (ALO). O extrato da planta MC é padronizado para conter uma concentração da soma de quatro alcaloides (SG, QUE, PRO e ALO) de 1,25%, com 0,5% de SG (BAMPIDIS et al., 2024).

Os principais mecanismos de ação dos alcaloides contra as bactérias são: inibição do ácido nucléico e síntese de proteínas, inibição das células de divisão, ruptura da membrana celular e da parede celular, inibição do metabolismo, das enzimas, do sistema respiratório e das bombas de efluxo (DAS & RUHAL, 2025) (Figura 3).

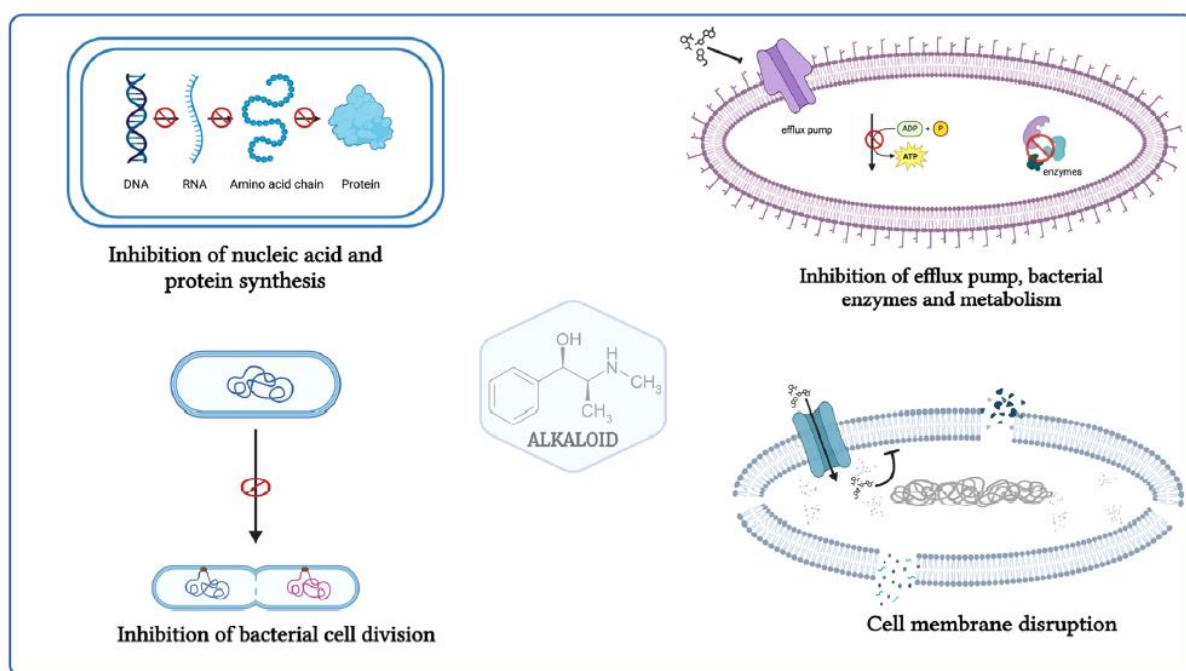


Figura 3. Mecanismos pelos quais os alcaloides exercem seus efeitos antibacterianos.

Fonte: Das & Ruhel (2025).

A membrana celular bacteriana é flexível e semipermeável, composta de proteínas e bicamadas de fosfolipídios, de maneira que serve como uma barreira de defesa para a bactéria.

Um dos mecanismos de ação da SG propostos foi sua ação na membrana plasmática, promovendo a lise celular bacteriana. Ela mostrou-se eficaz contra *Staphylococcus aureus* (OBIANG-OBOUNOU; KANG; CHOI, 2011).

Para o ciclo celular da bactéria *E. coli*, a proteína FtsZ participa do processo de formação do anel Z, importante na divisão celular. A SG interfere no processo de montagem da FtsZ, que afeta a formação do anel Z e a citocinese, interrompendo a divisão celular bacteriana. Tanto as bactérias Gram-positivas, como o *Staphylococcus aureus*, quanto as Gram-negativas, como a *E. coli*, são altamente induzidas a filamentar pela SG e, ao bloquear a citocinese, ela interrompe a divisão celular bacteriana (BEURIA; SANTRA; PANDA, 2005). A benzofenantridina, a protoberberina e a SG funcionam interrompendo o anel Z, o que impede a divisão celular (MAITI & KUMAR, 2007).

A berberina (BER) previne a replicação do DNA, a transcrição do RNA e a síntese de proteínas (IWASA et al., 2001; MARQUES; FERNANDES; LIMA, 2023). Ao se ligar à DNA e RNA, a BER altera a estrutura dessas moléculas, quebrando ou danificando seus filamentos, tornando inutilizáveis para a produção de novas proteínas (MARQUES; FERNANDES; LIMA, 2023), além de prevenir a divisão celular bacteriana (IWASA et al., 2001).

A BER também interfere no metabolismo energético bacteriano, impedindo o crescimento ou bloqueando sua produção de toxinas. Outro mecanismo de ação efetiva-se pela inibição de produção de ATP e NADH, que estão envolvidos na absorção de carboidratos pelas bactérias. A BER promove uma estimulação intensa de *reactive oxygen species* (ROS). As ROS são espécies reativas de oxigênio geradas como subproduto do uso de oxigênio no processo metabólico, o que causa danos ao DNA, proteínas, lipídios, contribuindo para a letalidade celular bacteriana (DU et al., 2020).

A queleritrina (QUE) foi eficiente contra *Pasteurella aeruginosa*, um cocobacilo Gram-negativo (ZIELIŃSKA et al., 2019), além de *Staphylococcus aureus* (HE et al., 2018).

Wu et al. (2020) realizaram um estudo metabólico *in vitro* e observaram que a sanguinarina (SG) sofre uma biotransformação redutiva, transformando-se em dihidrosanguinarina (DHSG), a partir da ação dos microsossomas da microbiota intestinal, citosol e flora, o que esclarece como ocorre o metabolismo *in vivo* da SG em suínos.

Os alcaloides SG e QUE são extensivamente metabolizados no intestino, principalmente por reações redutivas. Os dihidrometabólitos são absorvidos, metabolizados no fígado para derivados conjugados e excretados via bile para o intestino e, subsequentemente, nas fezes. Níveis muito baixos dos compostos ou seus metabólitos foram encontrados no plasma, urina e tecidos (BAMPIDIS et al., 2024).

Em um estudo farmacocinético *in vivo* de SG em suínos, foram avaliadas três formas de administração de SG: 1) via oral em dose única; 2) via oral três vezes ao dia durante três dias; 3) e via injetável intramuscular. Foram realizadas 13 coletas de sangue por tratamento no período de 0 a 24 h após a administração. Os picos plasmáticos de SG e DHSG após uma dose oral única ocorreram em 2,75 horas (3,41 e 2,41 ng/mL, respectivamente), com meia-vida de 2,33 e 2,2 horas. Na administração oral repetida, os níveis máximos foram 5,9 e 2,9 ng/mL em 2,58 e 2,67 horas, com meias-vidas aumentadas (3,17 e 2,38 horas). Após a aplicação intramuscular, os picos ocorreram em 0,25 horas (30,16 e 5,61 ng/mL), mas com meias-vidas menores (1,29 e 1,90 horas) (WU et al., 2020).

O estudo de Wu et al. (2020) ajudou a entender a melhor forma de utilizar o extrato de *Macleaya cordata* (MC) na suinocultura. O fornecimento via oral com adição do aditivo na ração, para que o animal ingira recorrentemente os alcaloides isoquinolínicos, parece ser a melhor forma da utilização do produto. O fornecimento via oral promoveu concentrações plasmáticas intermediárias, entretanto, com a maior meia vida, fazendo com que os alcaloides ficassem mais tempo agindo nos animais. A forma injetável, via intramuscular, apresentou os maiores níveis plasmáticos, porém, com a menor meia vida. Além disso, não seria viável, dos pontos de vista do bem-estar animal e financeiro, a aplicação do produto várias vezes ao dia nos suínos.

O aditivo à base de MC tem sido incluído na ração para leitões lactentes, desmamados e em fase de crescimento até a idade de 120 dias ou um peso corporal de 35 kg, para fornecer um teor mínimo de SG de 0,600 mg kg⁻¹ de ração completa e um teor máximo de SG de 0,750 mg kg⁻¹ de ração. Esses níveis são alcançados com quantidades entre 90 e 150 g do aditivo kg⁻¹ de ração completa, dependendo da concentração de SG no aditivo, que varia entre 4000 e 7000 mg de SG kg⁻¹ do aditivo (BAMPIDIS et al., 2024). No presente trabalho, foi utilizada a dosagem de 0,750 mg kg⁻¹ de ração.

3. Referências

- AHAMED, M.J.N.; IBRAHIM, F.B.; SRINIVASAN, H. Synergistic interactions of antimicrobials to counteract the drug-resistant microorganisms. **Biointerface Research in Applied Chemistry**, v. 12, n. 1, p. 861-872, 2022.
- ALAM, S.N.; YAMMINE, H.; MOAVEN, O. et al. Intestinal alkaline phosphatase prevents antibiotic-induced susceptibility to enteric pathogens. **Annals of Surgery**, v. 259, n. 4, p. 715-722, 2014.
- AMASS, S.F.; CLARK L.K. Biosecurity considerations for pork production units. **Swine Health and Production**, v. 7, n. 5, p. 217-228, 1999.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS CRIADORES DE SUÍNOS - ABCS. Suinocultura: o uso prudente e eficaz de antibióticos na suinocultura: uma abordagem integrada. **Brasília, DF**. 2022.
- BAMPIDIS, V.; AZIMONTI, G.; BASTOS, M.L. et al. Safety and efficacy of a feed additive consisting of *Macleaya cordata* (Willd.) R. Br. extract and leaves (Sangrovit® Extra) for suckling and weaned piglets and other growing Suidae (Phytobiotics Futterzusatzstoffe GmbH). **European Food Safety Authority Journal**, v. 22, n. 5, e8793, 2024.
- BARBOSA, K.A.; GENOVA, J.L.; PAZDZIORA, M.L. et al. The role of dietary monoglycerides and tributyrin in enhancing performance and intestinal health function in nursery piglets. **Italian Journal of Animal Science**, v. 22, n. 1, p. 626-638, 2023.
- BEURIA, T.K.; SANTRA, M.K.; PANDA, D. Sanguinarine blocks cytokinesis in bacteria by inhibiting FtsZ assembly and bundling. **Biochemistry**, v. 44, n. 50, p. 16584-16593, 2005.
- BEVINS, C.L.; MARTIN-PORTER, E.; GANZ, T. Defensins and innate host defence of the gastrointestinal tract. **Gut**, v. 45, n. 6, p. 911-915, 1999.
- BONILLA, F.A.; OETTGEN, H.C. Adaptative immunity. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 2, Suppl. 2, p. S33-S40, 2010.
- BRASIL. Ministério da Agricultura e Pecuária. **Aditivos melhoradores de desempenho e anticoccidianos registrados na CPAA/DFIP**, 2015. Disponível em: <[ADITIVOSAUTORIZADOSCOMOMDeANTICOCCIDIANOS201525abrilPortalMAPAretiradaBobiovet10.pdf](#) — Ministério da Agricultura e Pecuária>. Acesso em: 28/01/2025.
- BRASIL. Ministério da Agricultura e Pecuária. **Proibições**, 2023. Disponível em: <[Proibições - Ministério da Agricultura e Pecuária](#)>. Acesso em: 15/07/2025.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento/Gabinete do Ministro. Instrução Normativa 26, de 9 de julho de 2009. Aprova o Regulamento Técnico para a fabricação, o

controle de qualidade, a comercialização e o emprego de produtos antimicrobianos de uso veterinário. **Diário Oficial da União**: Seção 1, Brasília, DF: Imprensa Nacional, 10 jul. 2009. Disponível em: <[INSTRUÇÃO NORMATIVA MAPA Nº 26 DE 9 07 2009.pdf - Ministério da Agricultura e Pecuária](#)>. Acesso em: 15/07/2025.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento/Gabinete do Ministro. Instrução Normativa 14, de 17 de maio de 2012. Proíbe em todo o território nacional a importação, fabricação e o uso das substâncias antimicrobianas espiramicina e eritromicina com finalidade de aditivo zootécnico melhorador de desempenho na alimentação animal. **Diário Oficial da União**: Seção 1, Brasília, DF: Imprensa Nacional, 18 mai. 2012. Disponível em: <[instrucao-normativa-no-14-de-17-de-maio-de-2012.pdf](#)>. Acesso em: 15/07/2025.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento/Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa 1, de 13 de janeiro de 2020. **Diário Oficial da União**: Seção 1, Brasília, DF: Imprensa Nacional, p. 6, 23 jan. 2020. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-n-1-de-13-de-janeiro-de-2020-239402385>>. Acesso em: 15/07/2025.

BUCHET, A.; BELLOC, C.; LEBLANC-MARIDOR, M. et al. Effects of age and weaning conditions on blood indicators of oxidative status in pigs. **Plos One**, v. 12, n. 5, p. 1-14, 2017.

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, artigo19, 2013.

CANIBE, N.; HØJBERG, O.; KONGSTED, H. et al. Review on preventive measures to reduce post-weaning diarrhoea in piglets. **Animals**, v. 12, n. 19, artigo 2585, 2022.

CAO, S.; HOU, L.; SUN, L. et al. Intestinal morphology and immune profiles are altered in piglets by early-weaning. **International Immunopharmacology**, v. 105, artigo 108520, 2022.

CHEN, G.; LI, Z.; LIU, S. et al. Fermented chinese herbal medicine promoted growth performance, intestinal health, and regulated bacterial microbiota of weaned piglets. **Animals**, v. 13, n. 3, artigo 476, p. 1-11, 2023.

CHEN, Z.; YAN, Z.; XIA, S. et al. Dietary isatidis root residue improves diarrhea and intestinal function in weaned piglets. **Animals**, v. 14, n. 19, artigo 2776, 2024.

CIRCU, M.L.; AW, T.Y. Intestinal redox biology and oxidative stress. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 23, n. 7, p. 729-737, 2012.

- COSTA, L.B.; TSE, M.L.P.; MIYADA, V.S. Extratos vegetais como alternativas aos antimicrobianos promotores decrescimento para leitões recém desmamados. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, n. 3, p. 589-595, 2007.
- CUSHNIE, T.P.T.; CUSHNIE, B.; LAMB, A.J. Alkaloids: an overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. **International Journal of antimicrobial agentes**, v. 44, n. 5, p. 377-386, 2014.
- DAS, A.; RUHAL, R. Potential of plants-based alkaloids, terpenoids and flavonoids as antibacterial agents: An update. **Process Biochemistry**, v. 150, p. 94-120, 2025.
- DINCER, Y.; ERZIN, Y.; HIMMETOGLU, S. et al. Oxidative DNA damage and antioxidant activity in patients with inflammatory bowel disease. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 52, n. 7, p. 1636-1641, 2007.
- DU, G.-F.; LE, Y.-J.; SUN, X. et al. Proteomic investigation into the action mechanism of berberine against *Streptococcus pyogenes*. **Journal of Proteomics**, v. 215, artigo 103666, 2020.
- GIMSA, U.; TUCHSCHERER, M.; KANITZ, E. Psychosocial stress and immunity -What can we learn from pig studies? **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 12, artigo 64, 2018.
- GRESSE, R.; CHAUCHEYRAS-DURAND, F.; FLEURY, M.A. et al. Gut microbiota dysbiosis in postweaning piglets: Understanding the keys to health. **Trends in Microbiology**, v. 25, n. 10, p. 851-873, 2017.
- GRESSE, R.; DURAND, F.C.; DUNIÈRE, L. et al. Microbiota composition and functional profiling throughout the gastrointestinal tract of commercial weaning piglets. **Microorganisms**, v. 7, n. 9, artigo 343, 2019.
- GUPTA, P.D.; BIRDI, T.J. Development of botanicals to combat antibiotic resistance. **Journal of Ayurveda and Integrative Medicine**, v. 8, n. 2, p. 266-275, 2017.
- HABIB, A.; HAQUE, A.; ISLAM, S. et al. Effect of dietary halquinol supplementation on the productive performances, carcass traits and blood profile of Sonali Chicken. **Asian Journal of Medical and Biological Research**, v. 5, n. 4, p. 316-323, 2019.
- HE, N.; WANG, P.; WANG, P. et al. Antibacterial mechanism of chelerythrine isolated from root of *Toddalia asiatica* (Linn) Lam. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 18, artigo 261, 2018.
- HUTING, A.M.S.; MIDDELKOOP, A.; GUAN, X. et al. Using nutritional strategies to shape the gastro-intestinal tracts of suckling and weaned piglets. **Animals**, v. 11, n. 2, artigo 402, 2021.

- IWASA, K.; MORIYASU, M.; YAMORI, T. et al. *In vitro* cytotoxicity of the protoberberine-type alkaloids. **Journal of Natural Products**, v. 64, n. 7, p. 896-898, 2001.
- JAYARAMAN, B.; REGASSA, A.; HTOO, J.K. et al. Effects of dietary standardized ileal digestible tryptophan:lysine ratio on performance, plasma urea nitrogen, ileal histomorphology and immune responses in weaned pigs challenged with *Escherichia coli* K88. **Livestock Science**, v. 203, p. 114-119, 2017.
- JECFA. 2017. Residue Evaluation of Certain Veterinary Drugs. 85st Meeting 2017 - **Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives**, FAO JECFA Monographs, n°. 21. Disponível em: <[Residue Evaluation of Certain Veterinary Drugs](#)>. Acesso em: 15/07/2025.
- KICK, A.R.; TOMPKINS, M.B.; FLOWERS, W.L. et al. Effects of stress associated with weaning on the adaptive immune system in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 90, n. 2, p. 649-656, 2012.
- KIM, S.W.; MATEO, R.D.; YIN, Y.-L. et al. Functional amino acids, and fatty acids for enhancing production of sows and piglets. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 20, n. 2, p. 295-306, 2007.
- LALLÈS, J.P.; BOSI, P.; SMIDT, H. et al. Nutritional management of gut health in pigs around weaning. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 66, n. 2, p. 260-268, 2007.
- LALLÈS, J.P.; BOUDRY, G.; FAVIER, C. et al. Gut function and dysfunction in young pigs: physiology. **Animal Research**, v. 53, n. 4, p. 301-316, 2004.
- LE FLOC'H, N.; LEBELLEGO, L.; MATTE, J.J. et al. The effect of sanitary status degradation and dietary tryptophan content on growth rate and tryptophan metabolism in weaning pigs. **Journal of Animal Science**, v. 87, n. 5, p. 1686-1694, 2009.
- LE FLOC'H, N.; WESSELS, A.; CORRENT, E. et al. The relevance of functional amino acids to support the health of growing pigs. **Animal Feed Science and Technology**, v. 245, p. 104-116, 2018.
- LI, J.; CHEN, D.; ZHANG, K. et al. The effect of immune stress on ideal amino acid pattern for piglets. **Frontiers of Agriculture in China**, v. 1, n. 2, p. 210-213, 2007b.
- LI, P.; YIN, Y.L.; LI, D. et al. Amino acids and immune function. **British Journal of Nutrition**, v. 98, n. 2, p. 237-252, 2007a.
- LINGBEEK, M.M.; BOREWICZ, K.; FEBERY, E. et al. Short-chain fatty acid administration via water acidifier improves feed efficiency and modulates fecal microbiota in weaned piglets. **Journal of Animal Science**, v. 99, n. 11, p. 1-9, 2021.

- LIU, X.; LIU, Y.; HUANG, P. et al. The genome of the medicinal plant *Macleaya cordata* provides new insights into benzylisoquinoline alkaloids metabolism. **Molecular Plant**, v. 10, n. 7, p. 975-989, 2017.
- LYKKESFELDT, J.; SVENDSEN, O. Oxidants and antioxidants in disease: Oxidative stress in farm animals. **Veterinary Journal**, v. 173, n. 3, p. 502-511, 2007.
- MAIR, K.H.; SEDLAK, C.; KÄSER, T. et al. The porcine innate immune system: An update. **Developmental and Comparative Immunology**, v. 45, n. 2, p. 321-343, 2014.
- MAITI, M.; KUMAR, G.S. Molecular aspects on the interaction of protoberberine, benzophenanthridine, and aristolochia group of alkaloids with nucleic acid structures and biological perspectives. **Medicinal Research Reviews**, v. 27, n. 5, p. 649-695, 2007.
- MARQUES, C.; FERNANDES, M. H.; LIMA, S. A. C. Elucidating berberine's therapeutic and photosensitizer potential through nanomedicine tools. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 9, artigo 2282, 2023.
- MELO, A.D.B.; SILVEIRA, H.; LUCIANO, F.B. et al. Intestinal alkaline phosphatase: potential roles in promoting gut health in weanling piglets and its modulation by feed additives - A review. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 29, n. 1, p. 16-22, 2016.
- MODINA, S.C.; POLITO, U.; ROSSI, R. et al. Nutritional regulation of gut barrier integrity in weaning piglets. **Animals**, v. 9, n. 12, artigo 1045, 2019.
- NOWAK, P.; ZAWORSKA-ZAKRZEWSKA, A.; FRANKIEWICZ, A. et al. The effects and mechanisms of acids on the health of piglets and weaners - a review. **Annals of Animal Science**, v. 21, n. 2, p. 433-455, 2021.
- OBIANG-OBOUNOU, B.W.; KANG, O.-H.; CHOI, J.-G. The mechanism of action of sanguinarine against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **The Journal of Toxicological Sciences**, v. 36, n. 3, p. 277-283, 2011.
- OJABO, L.D.; ENYA, M.U. Appraisal of management and biosecurity practices on pig farms in Makurdi, Benue State, North Central Nigeria. **Journal of Veterinary Medicine and Animal Health**, v. 12, n. 3, p. 116-124, 2020.
- OPRIESSNIG, T.; GIMÉNEZ-LIROLA, L.G.; HALBUR, P.G. Polymicrobial respiratory disease in pigs. **Animal Health Research Reviews**, v. 12, n. 2, p. 133-148, 2011.
- PASTORELLI, H.J.; LE FLOC'H, N.; MERLOT, E. et al. Sanitary housing conditions modify the performance and behavioural response of weaned pigs to feed and housing-related stressors. **Animal**, v. 6, n. 11, p. 1811-1820, 2012a.

- PASTORELLI, H.J.; VAN MILGEN, J.; LOVATTO, P. et al. Meta-analysis of feed intake and growth responses of growing pigs after a sanitary challenge. **Animal**, v. 6, n. 6, p. 952-961, 2012b.
- PIÉ, S.; LÀLLES, J.P.; BLAZY, F. et al. Weaning is associated with an upregulation of expression of inflammatory cytokines in the intestine of piglets. The **Journal of Nutrition**, v. 134, n. 3, p. 641-647, 2004.
- PLUSKE, J.R. Invited review: Aspects of gastrointestinal tract growth and maturation in the pre- and postweaning period of pigs. **Journal of Animal Science**, v. 94, Suppl. 3, p. 399-411, 2016.
- PLUSKE, J.R.; TURPIN, D.L.; KIM, J.-C. Gastrointestinal tract (gut) health in the young pig. **Animal Nutrition**, v. 4, n. 2, p. 187-196, 2018.
- QING, Z.; YAN, F.; HUANG, P. et al. Establishing the metabolic network of isoquinoline alkaloids from the *Macleaya* genus. **Phytochemistry**, v. 185, artigo 112696, 2021.
- RAASCH, S.; COLLINEAU, L.; POSTMA, M. et al. Effectiveness of alternative measures to reduce antimicrobial usage in pig production in four European countries. **Porcine Health Management**, v. 6, n. 6, p. 1-12, 2020.
- RAKHSHANDEH, A.; DE LANGE, C.F.M. Evaluation of chronic immune system stimulation models in growing pigs. **Animal**, v. 6, n. 2, p. 305-310, 2012.
- RODRIGUES, L.A.; WELLINGTON, M.O.; GONZÁLEZ-VEGA, J.C. et al. Functional amino acid supplementation, regardless of dietary protein content, improves growth performance and immune status of weaned pigs challenged with *Salmonella Typhimurium*. **Journal of Animal Science**, v. 99, n. 2, p. 1-13, 2021.
- SANTOS, G.A.; SILVA, A.S.; RIBEIRO JÚNIOR, V. et al. Impacto do tipo de desmame sobre os leitões: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 9, p. 92351-92366, 2021.
- SHEARD, D.E; O'BRIEN-SIMPSON, N.M; WADE, J.D. et al. Combating bacterial resistance by combination of antibiotics with antimicrobial peptides. **Pure and Applied Chemistry**, v. 91, n. 2, p. 199-209, 2019.
- SUIRYANRAYNA, M.V.A.N.; RAMANA, J.V. A review of the effects of dietary organic acids fed to swine. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 6, artigo 45, 2015.
- VERDONK, J.M.A.J.; BRUININX, E.M.A.M.; VAN DER MEULEN, J. et al. Post-weaning feed intake level modulates gut morphology but not gut permeability in weaned piglets. **Livestock Science**, v. 108, n. 1-3, p. 146-149, 2007.

- VILELLA, L.M. **Uso de taninos condensados em suínos recém desmamados desafiados com uma dieta simples**. 2021. 87f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) - Faculdade de Agronomia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.
- VODOLAZSKA, D.; FEYERA, T.; LAURIDSEN, C. The impact of birth weight, birth order, birth asphyxia, and colostrum intake per se on growth and immunity of the suckling piglets. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, artigo 8057, 2023.
- WANG, M.; HUANG, H.; HU, Y. et al. Effects of dietary supplementation with herbal extract mixture on growth performance, organ weight and intestinal morphology in weaning piglets. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 104, n. 5, p. 1462-1470, 2020.
- WANG, M.; HUANG, H.; WANG, L. et al. Herbal extract mixture modulates intestinal antioxidative capacity and microbiota in weaning piglets. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, artigo 706758, 2021.
- WEI, X.; TSAI, T.; HOWE, S. et al. Weaning induced gut dysfunction and nutritional interventions in nursery pigs: A partial review. **Animals**, v. 11, n. 5, artigo 1279, 2021.
- WIJTEN, P.J.A.; VAN DER MEULEN, J.; VERSTEGEN, M.W.A. Intestinal barrier function and absorption in pigs after weaning: a review. **British Journal of Nutrition**, v. 105, n. 7, p. 967-981, 2011.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Food safety**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/food-safety>>. Acesso em: 20/01/2025.
- WORTHINGTON, R.J.; MELANDER, C. Combination approaches to combat multidrug-resistant bacteria. **Trends in Biotechnology**, v. 31, n. 3, p. 177-184, 2013.
- WU, Y.; ZHAO, N.-J.; CAO, Y. et al. Sanguinarine metabolism and pharmacokinetics study *in vitro* and *in vivo*. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 43, n. 2, p. 208-214, 2020.
- XIONG, X.; TAN, B.; SONG, M. et al. Nutritional intervention for the intestinal development and health of weaned pigs. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 6, artigo 46, 2019.
- XU, Q.; CHENG, M.; JIANG, R. et al. Effects of dietary supplement with a Chinese herbal mixture on growth performance, antioxidante capacity, and gut microbiota in weaned pigs. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 9, artigo 971647, 2022.
- XU, Y.Q.; WANG, Z.Q.; QIN, Z. et al. Effects of chitosan addition on growth performance, diarrhoea, anti-oxidative function and serum immune parameters of weaned piglets. **South African Journal of Animal Science**, v. 48, n. 1, p. 142-150, 2018.

- YANG, Z.; WANG, Y.; HE, T. et al. Effects of dietary *Yucca schidigera* extract and oral *Candida utilis* on growth performance and intestinal health of weaned piglets. **Frontiers in Nutrition**, v. 8, artigo 685540, 2021.
- YUAN, C.; ZHANG, P.; JIN, Y. et al. Single-blinded study highlighting the differences between the small intestines of neonatal and weaned piglets. **Animals**, v. 11, n. 2, artigo 271, 2021.
- ZHANG, Q.-W.; LIN, L.-G.; YE, W.-C. Techniques for extraction and isolation of natural products: a comprehensive review. **Chinese Medicine**, v. 13, artigo 20, 2018.
- ZHENG, L.; DUARTE, M.E.; LOFTUS, A.S. et al. Intestinal health of pigs upon weaning: challenges and nutritional intervention. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 8, artigo 628258, 2021.
- ZIELIŃSKA, S.; WÓJCIAK-KOSIOR, M.; DZIAGWA-BECKER, M. et al. The activity of isoquinoline alkaloids and extracts from *Chelidonium majus* against pathogenic bacteria and *Candida* sp. **Toxins**, v. 11, n. 7, artigo 406, 2019.

4 Material e métodos

4.1 Ética Animal

Todos os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais de Produção (CEUAP) da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste), Marechal Cândido Rondon, PR, Brasil, sob o Protocolo de Autorização para Condução de nº P015/2025-CEUAP.

4.2 Local do experimento

A condução do experimento foi realizada em uma propriedade comercial com instalações para suinocultura localizada na Linha Sede Alvorada, pertencente ao município de Cascavel, PR, Brasil, nas coordenadas geográficas de latitude -24.7834° S e longitude -53.6875° O (GOOGLE, 2025).

4.3 Delineamento experimental, tratamentos, alojamento dos animais, instalações e manejo

Foram utilizados 320 leitões (160 machos inteiros e 160 fêmeas) de origem Landrace x Large White, oriundos de um cruzamento comercial (macho 337 e fêmea *Camborough*, Agrocerees Pic), com peso inicial do experimento de $7,80 \pm 1,07$ kg, desmamados aos 28 dias de vida, em um delineamento experimental de blocos casualizados com dois blocos, quatro tratamentos e quatro repetições por tratamento em cada bloco, totalizando 32 unidades experimentais (baia), com 16 baias de 10 leitões por bloco. Os blocos foram representados pelos lados do galpão, devido à incidência de sol nas baias localizadas no lado direito do galpão, o que não ocorreu nas baias dispostas no lado esquerdo.

Os tratamentos foram constituídos por quatro dietas: dieta basal sem inclusão de halquinol, como aditivo melhorador de desempenho, e de extrato de *Macleaya cordata* (MC), como aditivo fitogênico em todas as fases (controle negativo; CN); dieta basal com adição de 200 g t^{-1} (0,02%) de halquinol e 0% de MC em todas as fases (controle positivo; CP); dieta basal com adição de 150 g t^{-1} (0,015%) de MC nas fases alimentares pré-inicial 1 e 2, de 100 g

t^{-1} (0,010%) de MC nas fases inicial 1 e 2, e 0% de halquinol em todas as fases (MC150-100); e dieta basal com adição de 150 g t^{-1} de MC e 0% de halquinol em todas as fases (MC150).

Durante o desembarque, os leitões foram separados inicialmente por sexo e acomodados em dois corredores do galpão. Em seguida, os leitões de cada sexo foram selecionados, pesados e distribuídos nas baias. Em cada baia, foram utilizados cinco leitões machos e cinco fêmeas. Os animais foram alojados em baias de 2,0 metros de largura por 3,20 metros de comprimento, disponibilizando um espaçamento de 0,64 m² por animal. O galpão utilizado foi de alvenaria, com baias suspensas, dispostas em duas fileiras e divididas por um corredor central, algumas apresentando piso de plástico polietileno vazado e outras, pisos de madeira. As baias foram equipadas com comedouros tipo funil, com bases e bordas diferentes, e bebedouros tipo chupeta, com tamanhos diferentes, para animais de creche e de engorda.

As medicações injetáveis realizadas nos animais foram mensuradas pelo número de dias de medicação (dm) em que os animais da baia receberam esse manejo; essas contagens foram incluídas no modelo estatístico. Outras fontes de variações sistemáticas também foram controladas no modelo, como a mensuração diária, em cada uma das 32 unidades experimentais, da temperatura média (tm; °C), umidade relativa média (urm; %) e vazão média de água de cada bebedouro na baia (vma; L min⁻¹), esta última mensurada diariamente em dois bebedouros do tipo chupeta por baia.

As baias e a instalação foram limpas diariamente para manter a higiene do ambiente. Nas trocas de fase alimentar, a ração e as sobras de ração foram pesadas e contabilizadas, e essas informações foram utilizadas nos cálculos de desempenho zootécnico.

Além da mensuração individualizada de temperatura e umidade relativa do ar, também se mensurou, no interior do galpão, a temperatura ambiente (°C) e a umidade relativa (%) do ar com o auxílio de um *datalogger* (modelo UT330B digital USB, marca UNI-T, Pequim, China), instalado na parte central do galpão, à altura das baias. A média de temperatura interna do galpão, entre os dias de alojamento, foi de 24,6 °C, sendo que, em alguns dias, a temperatura interna foi mais amena, atingindo os 10 °C, porém, sem interferir na temperatura interna que foi controlada por meio de cortinas de lona, as quais funcionaram como barreira de proteção para efeitos climáticos, como sol, chuva e vento.

O período experimental teve duração de 39 dias. Aos 18 dias de experimento, foi realizado o manejo de imunização dos animais, conforme protocolo prescrito pela empresa integradora contra os agentes patogênicos: *Streptococcus suis*, *Glaesserella parasuis*, *Influenza*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* e *Pasteurella multocida* (Inata biológicos® vacina autógena) e *Mycoplasma pneumoniae* (Hyogen pelo laboratório Ceva®), fornecidos e aplicados

pela empresa 3B Agro integradora, conforme recomendações técnicas, sem causar interferência nos resultados da pesquisa.

As instalações em que o experimento foi realizado eram utilizadas para alojamento de animais refugos e fora de padrão comercial, o que resulta em um desafio sanitário acima do normal para uma granja comercial.

4.4 Dietas experimentais.

As dietas basais isonutritivas e isoenergéticas foram ofertadas de acordo com quatro fases alimentares experimentais distintas, descritas por: pré-inicial 1 (leitões com 7,83 a 8,59 kg - 7 dias), pré-inicial 2 (8,59 a 10,31 kg - 7 dias), inicial I (10,31 a 13,08 kg - 7 dias) e inicial II (13,08 a 22,85 - 18 dias), de maneira que foram formuladas à base de milho e farelo de soja para atender às exigências nutricionais preconizadas por Rostagno et al. (2017), sendo fornecidas aos leitões na forma farelada. Os animais tiveram acesso *ad libitum* às dietas e água durante todo o período experimental (Tabela 1).

Tabela 1. Composição centesimal e nutricional calculada da dieta basal (CN) nas fases pré-inicial 1 e 2, e inicial 1 e 2 de leitões em fase de creche¹ (como base alimentada)

Ingredientes (%)	Pré-Inicial_1	Pré-Inicial_2	Inicial_1	Inicial_2
Milho moído, 7,5% PB	37,99	43,00	53,00	60,50
Farelo de soja, 45% PB	18,00	23,00	28,00	30,50
Soro de leite, 74,29% Lactose	17,50	12,00	3,70	-
Resíduo biscoito, 8,03% PB	8,00	5,00	4,41	-
Quirera de arroz, 8,4% PB	3,00	3,00	3,00	4,00
Plasma suíno, 79,11% PB	4,50	1,50	0,50	-
Soja semi-integral extrusada, 42% PB	1,50	4,50	-	-
Açúcar branco	2,00	2,00	2,00	1,00
Óleo de soja degomado	1,00	1,00	1,00	-
Levedura seca de cana	0,500	0,500	0,500	-
Aditivo acidificante ²	0,200	0,200	0,200	0,200
Calcário calcítico, 35% Ca	0,500	0,850	0,560	1,000
Fosfato bicálcico, 19,5% P	0,780	0,810	1,200	0,350
Sal refinado	0,400	0,300	0,500	0,650
Sulfato de manganês, 26%	0,012	0,300	0,015	0,015
Cloreto de Colina, 60%	0,050	0,080	0,080	0,060
L - Lisina, 79%	0,465	0,295	0,385	0,420
DL - Metionina, 99%	0,215	0,228	0,120	0,150
L-Treonina, 98%	0,125	0,085	0,090	0,150
L-Triptofano, 98%	0,085	0,045	0,035	0,050
L Valina, 96,5%	0,100	0,100	0,150	0,150
Enzima fitase	0,010	0,010	0,010	0,030
Antioxidante etoxiquim, 66%	0,020	0,020	0,020	0,020
Aromatizante	0,020	0,020	0,030	0,015
Palatabilizante	0,030	0,030	0,030	0,020
Adsorvente de micotoxinas	0,200	0,200	0,200	0,200
Propionato de cálcio, 21% Ca	0,050	0,050	0,050	0,050
Pré-mistura mineral ³	0,100	0,100	0,100	0,100
Pré-mistura vitamínica ⁴	0,115	0,115	0,110	0,110
Caulim	2,524	0,662	-	0,260
Total	100,00	100,00	100,00	100,00
Composição nutricional calculada				
Proteína bruta, %	19,80	19,80	19,31	20,42
Energia metabolizável, kcal/kg	3.580,50	3.521,00	3.470,69	3.402,24
Lactose, %	13,00	8,91	2,75	-
Cálcio total, %	0,657	0,771	0,716	0,863
Fósforo total, %	0,638	0,626	0,665	0,737
Magnésio, %	0,114	0,138	0,128	0,141
Lisina digestível, %	1,430	1,250	1,200	1,200
Metionina + cisteína digestível, %	0,811	0,794	0,661	0,712
Treonina digestível, %	0,856	0,758	0,698	0,781
Triptofano digestível, %	0,300	0,253	0,228	0,249

¹CN: controle negativo, dieta basal sem inclusão de halquinol e *Macleaya cordata* em todas as fases; ²Níveis mínimos de garantia por kg (mg kg⁻¹): matéria seca (^{98,00%}); ácido cítrico (^{100,000}); ácido fumárico (^{200,000}); ácido

málico ^(1.000.000); ácido fosfórico ^(100.000); ³Níveis mínimos de garantia por kg (%): matéria seca ^(98,37); matéria mineral ^(35,37); Ca ^(13,28); Na ^(0,047); Cl ^(0,007); K ^(0,029); Em g kg⁻¹: Mg ^(7,37); S ^(67,56); Em mg kg⁻¹: Mn ^(49.999,95); Zn ^(100.000); Fe ^(101.289,50); Cu ^(20.000); I ^(999,79); Se ^(300,15); ⁴Níveis mínimos de garantia por kg (%): matéria seca ^(98,00); extrato etéreo ^(0,973); matéria mineral ^(43,46); Em KUI kg⁻¹: vitamina (Vit.) A ^(10.800); Vit. D₃ ^(1.800); Vit. E ⁽⁷²⁾; Em mg kg⁻¹: Vit. K₃ ^(2.700,14); Vit. B₁ ^(1.799,93); Vit. B₂ ^(5.400); Vit. B₆ ^(3.150); Vit. B₁₂ ⁽³⁶⁾; niacina ^(42.418,82); ácido pantotênico ^(13.499,83); ácido fólico ⁽⁵⁴⁰⁾; biotina ⁽²⁷⁰⁾; hidroxitolueno butilado ^(250,23); chumbo ^(1,75); mercúrio ^(0,003); cádmio ^(0,025); arsênio ^(0,375).

Por se tratar de uma experimentação sob condições sanitárias desafiadoras, as dietas apresentaram acidificante, aromatizante, palatabilizante e plasma, pois foram formuladas com dietas mais complexas do que o encontrado em outros experimentos (BOROOJENI; MÄNNER; ZENTEK, 2018; CHEN et al., 2018; CHEN et al., 2019), utilizando-se do programa Brill™ Formulation, version 2.7 (PR NEWSWIRE, 2022).

4.5 Desempenho zootécnico.

Para avaliação do desempenho zootécnico dos animais, foram mensurados o peso corporal inicial médio (PCI), peso corporal final médio (PCF) (kg dia^{-1}), ganho de peso corporal diário médio (GPCDM) (kg dia^{-1}), consumo de ração diário médio (CRDM) (kg dia^{-1}) e conversão alimentar (CA). Os suínos, a quantidade de ração fornecida diariamente e as sobras de ração foram pesados no início e no final de cada fase com o auxílio de uma balança digital (Modelo UL-50, Marca DIGI-TRON, Curitiba, PR, Brasil). O GPCDM foi calculado considerando o peso corporal individual de cada animal dividido pelos dias de duração de cada fase. O CRDM para cada fase foi determinado pela diferença entre a quantidade de ração fornecida e as sobras.

4.6 Ocorrência de diarreia

A ocorrência de diarreia foi analisada de modo qualitativo, atribuindo-se o valor um (1) para a ocorrência de medicação injetável para diarreia em pelo menos um leitão na baia, e o valor zero (0) para a ausência de medicação injetável em todos os leitões na baia. Esse procedimento foi adotado para cada fase experimental (pré-inicial 1 e 2, e inicial 1 e 2).

4.7 Imunoglobulina G e glutathiona peroxidase

As análises de imunoglobulina G (IgG) e glutathiona peroxidase (GPx) foram realizadas no laboratório Imunova, Curitiba, PR.

Na passagem de fase pré-inicial para a fase inicial, foram colhidos aproximadamente 20 mL de sangue via punção da veia cava cranial anterior, utilizando-se seringas de 20 mL e

agulhas de calibre $0,70 \times 30$ mm. As amostras sanguíneas para avaliação de IgG e GPx foram centrifugadas (centrífuga analógica 80-2B, Centrilab) a 3.000 rpm por um período de 10 minutos. Em seguida, aproximadamente 3 mL do sobrenadante, presente em cada tubo, foram transferidos para microtubos de polietileno, em duplicatas, que passaram a ser armazenados em recipiente contendo nitrogênio líquido e transportados até a Unioeste; nesse local, ficaram armazenados em freezer a -80°C até serem despachadas para a Imunova. Para que as amostras chegassem ao laboratório congeladas, elas foram enviadas em gelo seco (CO_2 sólido).

4.8 Perfil hematológico e bioquímico

Para realizar as análises de hemograma e bioquímica de albumina (ALB), proteínas totais (PT), fosfatase alcalina (FA), ureia (URE), glicose (GLI), colesterol (COL), ao final dos períodos pré-inicial 2 e inicial 2, os animais foram submetidos a jejum alimentar de 10 horas. Um total de seis leitões de cada tratamento foram selecionados, ao fim da fase pré-inicial 2, para colheita sanguínea. O critério para seleção foi o peso corporal próximo ao da média da unidade experimental, sendo que os mesmos animais foram utilizados para a colheita ao fim da fase inicial II. Foram colhidos aproximadamente 20 mL de sangue via punção da veia cava cranial anterior, utilizando-se seringas de 20 mL e agulhas de calibre $0,70 \times 30$ mm.

O sangue obtido de cada animal foi adicionado a tubos de vidro, devidamente identificados, contendo anticoagulante EDTA, para hemograma completo; fluoreto de sódio, para GLI; heparina, para URE, ALT e FA, e sem anticoagulante, para ALB e PT. Os tubos foram alocados em uma caixa de isopor com gelo seco para posterior envio ao laboratório.

As amostras sanguíneas para avaliação do perfil hematológico foram enviadas ao laboratório da Unioeste (Marechal Cândido Rondon, PR, Brasil), onde foram submetidas a um analisador hematológico automático (Modelo bs 120, Marca Mindray, Shenzhen, China) para a quantificação de hemácias (HM), hemoglobina (HG), hematócrito (HCT), leucócitos totais, neutrófilos segmentados, eosinófilos, basófilos, linfócitos, monócitos, plaquetas, proteínas plasmáticas (PP), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração da hemoglobina corpuscular média (CHCM).

As amostras sanguíneas para avaliação do perfil bioquímico foram centrifugadas (centrífuga analógica 80-2B, Centrilab, Cedral, São Paulo, Brasil) a 3.000 rpm por 10 minutos. Em seguida, o sobrenadante (± 3 mL) presente em cada tubo foi transferido para microtubos de polietileno, em duplicatas, que foram armazenados em freezer a -20°C . As análises de albumina

e proteínas totais (método colorimétrico), fosfatase alcalina (método cinético-colorimétrico), ureia e glicose (método enzimático-colorimétrico) foram determinadas por espectrofotometria (Bel SPECTRO S05, Bel Engineering, Monza, Itália) por meio de kits comerciais da marca Gold Analisa Diagnóstica®, no laboratório de análises sanguíneas da Unioeste.

4.9 Microbiologia intestinal

Ao final do período experimental, após a pesagem dos animais, foram selecionados seis leitões de cada tratamento, com peso corporal de aproximadamente 26 kg, próximo à média final da fase, para abate e colheita do conteúdo digestório. Os animais foram abatidos em frigorífico comercial, posterior a um período de jejum de 10 horas. Todos os procedimentos de eutanásia foram realizados por eletronarose (240 volts por 3 segundos), posterior exsanguinação, em conformidade com a Resolução Normativa nº 37 de 15 de fevereiro de 2018, que estabelece as diretrizes da prática de eutanásia do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA (BRASIL, 2018).

Para avaliação da população de bactérias ácido lácticas (BAL_CEC), *Escherichia coli* (EC_CEC) e *Clostridium* sulfito redutores (CSR_CEC), foram colhidas amostras do conteúdo do ceco, as quais foram acondicionadas em recipientes plásticos esterilizados e individualmente identificados. Os recipientes com amostras, para realização da contagem da população, foram encaminhados ao laboratório comercial Mercolab (Cascavel, PR, Brasil).

Para a mensuração de bactérias ácido lácticas, utilizou-se metodologia conforme a ISO 15214 (ISO, 1998). Para a contagem de *Escherichia coli*, utilizou-se a ISO 16649-2 (ISO, 2001) e, para contagem de *Clostridium* sulfito redutores, foi utilizada a ISO 15213 (ISO, 2003), com cultivo em ágar SC sem cicloserina e incubação em jarra anaeróbica com o gerador de anaeróbica a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ por 24-48h.

Os dados de BAL_CEC, EC_CEC e CSR_CEC foram mudados de escala para estabilização da variância e atendimento dos pressupostos de normalidade dos resíduos e homogeneidade de variâncias utilizando-se as expressões $BAL_CEC_T = ((BAL_CEC^{0,1562}) - 1)/0,1562$, $EC_CEC_T = ((EC_CEC^{0,1055}) - 1)/0,1055$ e $CSR_CEC_T = ((CSR_CEC^{0,5698}) - 1)/0,5698$, respectivamente, em que BAL_CEC_T, EC_CEC_T e CSR_CEC_T são as respectivas variáveis transformadas (BOX & COX, 1964) e os valores 0,1562, 0,1055 e 0,5698 correspondem ao parâmetro λ , valor obtido a partir do estimador de máxima verossimilhança.

4.10 Morfometria intestinal

Amostras de aproximadamente três centímetros foram colhidas do jejuno dos animais abatidos para avaliação da morfometria desses tecidos. As amostras de jejuno foram colhidas a 150 cm da junção ileocecal, no sentido cranial. Os fragmentos foram lavados com solução fisiológica (cloreto de sódio 0,9%) e estocados em recipientes plásticos esterilizados, contendo solução de formalina tamponada a 10%.

O material foi enviado ao laboratório comercial Mercolab (Cascavel, PR, Brasil), onde as amostras foram desidratadas em concentrações crescentes de álcool, clarificadas em xileno, impregnadas e incluídas em parafina, sob coloração com hematoxilina e eosina, para preparação das lâminas, segundo método descrito por Prophet et al. (1992). Para avaliação da morfometria, foram mensuradas a altura de 24 vilosidades (AV) e a profundidade das 24 respectivas criptas (PC), em cada fragmento intestinal, a fim de fazer o cálculo do valor médio para cada animal e posterior cálculo da relação AV:PC, conforme metodologia descrita por Kisielinski et al. (2002).

4.11 Peso relativo, comprimento e pH do conteúdo de órgãos

Imediatamente após o abate, os conteúdos do estômago, jejuno, íleo, ceco e cólon dos animais foram coletados e, individualmente, acondicionados em potes plásticos para avaliação do pH no conteúdo sem diluição, realizada com o auxílio de um medidor de pH digital (modelo TEC-2 mp, marca TECNAL, Piracicaba, SP, Brasil). Posteriormente, o estômago, intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo) vazio, fígado, baço, coração e rins foram pesados em balança digital (modelo MX-111, marca Maxon, China).

A partir das medidas obtidas foram calculados os pesos relativos, levando em consideração o peso corporal do respectivo animal abatido. O comprimento do intestino delgado e grosso foi mensurado com o auxílio de uma fita métrica comum.

4.12 Translocação de bactérias para o fígado

Para avaliar a translocação de bactérias entéricas, uma amostra de fígado (± 10 g) dos leitões foi coletada em condições assépticas. As diluições em série foram cultivadas aerobiamente em placas com ágar MRS e VRB, a 37 °C, por 24 horas, conforme ISO 16649-2 (ISO, 2001). Em seguida, as unidades formadoras de colônias (UFC) de bactérias ácido lácticas (BAL_FIG) e *Escherichia coli* no fígado (EC_FIG) foram contadas nas placas de petri. Os recipientes com amostras para realização da contagem da população foram encaminhados para o laboratório comercial Mercolab (Cascavel, PR, Brasil).

Os dados de BAL_FIG e EC_FIG foram transformados para atender às pressuposições de normalidade dos resíduos e homogeneidade de variâncias dos tratamentos na amostra residual, utilizando-se as expressões $BAL_FIG_T = ((BAL_FIG^{0,00124}) - 1)/0,00124$ e $EC_FIG_T = ((EC_FIG^{-0,0856}) - 1)/-0,0856$, respectivamente, em que BAL_FIG_T e EC_FIG_T são as respectivas variáveis transformadas (BOX & COX, 1964).

4.13 Permeabilidade intestinal por dextrano

Foi realizada a colheita de sangue para avaliação da permeabilidade intestinal no final da fase pré-inicial. Para a realização do exame, foram escolhidos um animal de cada unidade experimental para a administração do dextrano por via oral. A coleta sanguínea foi realizada após 6 horas da administração oral, conforme recomendação do laboratório.

O dextrano é um marcador fluorescente que é fornecido aos suínos por via oral no volume de 1 (um) ml por animal e, após 6 h, no caso dos mamíferos, já está circulando na corrente sanguínea. Nesse período, é realizada a coleta de sangue para avaliação de qual tratamento permitiu maior permeabilidade intestinal.

Na passagem de fase pré-inicial para a fase inicial, foram colhidos aproximadamente 20 mL de sangue via punção da veia cava cranial anterior, utilizando-se seringas de 20 mL e agulhas de calibre 0,70 $\times$ 30 mm. As amostras sanguíneas, para avaliação de imunoglobulina G e glutathiona peroxidase, foram centrifugadas (centrífuga analógica 80-2B, Centrilab) a 3.000 rpm por um período de 10 minutos. Após esses procedimentos, o sobrenadante (± 3 mL) presente em cada tubo foi transferido para microtubos de polietileno, em duplicatas, que passaram a ser armazenadas em recipiente contendo nitrogênio líquido e foram transportados até a Unioeste, onde ficaram armazenados em freezer a -80 °C até serem transportadas para a Imunova. Para que as amostras chegassem ao laboratório congeladas, elas foram enviadas em gelo seco (CO₂ sólido).

4.14 Procedimentos estatísticos

Para a análise estatística, foi ajustado um modelo linear misto completo aos dados das variáveis, com parte fixa representada pelas quatro classes de tratamento (TRAT), bem como parte aleatória representada pelos efeitos classificatórios dos blocos (bl), grupos por tamanho dos leitões (gr), tipos de piso (piso), tipos de chupeta (chup), tipos de borda de comedouro (cmd_bd), tipos de base de comedouro (cmd_ba), além dos efeitos das covariáveis numéricas dos dias de medicação nos leitões na baia (dm), peso inicial médio dos suínos na baia (pim; kg), temperatura média (tm; °C), umidade relativa média (urm; %) e vazão média de água do bebedouro na baia (vma; L min⁻¹).

A descrição do modelo misto completo, em que o efeito fixo está representado por letras maiúsculas e os efeitos aleatórios estão em letras minúsculas, encontra-se a seguir: $Y_{ijk} = \mu + \text{TRAT}_i + \text{bl} + \text{gr} + \text{piso} + \text{chup} + \text{cmd_bd} + \text{cmd_ba} + \text{dm} + \text{pim} + \text{tm} + \text{urm} + \text{vma} + \varepsilon_{ijk}$, em que: Y_{ijk} é um vetor de n observações da variável dependente medida no i -ésimo tratamento, na j -ésima repetição e no k -ésimo bloco; μ é o efeito da média geral; bl, gr, piso, chup, cmd_bd e cmd_ba são os efeitos aleatórios classificatórios dos blocos, grupos de tamanho, piso, chupeta, borda de comedouro e base de comedouro, respectivamente; dm, pim, tm, urm e vma são os efeitos aleatórios numéricos dos dias de medicação, peso inicial médio, temperatura média, umidade relativa média e vazão média de água do bebedouro, respectivamente, e ε_{ijk} é um vetor de erros aleatórios, independentes, identicamente distribuídos pela normal padrão, com média zero e variância σ^2 .

As classes dos grupos por tamanho dos leitões no alojamento foram designadas por animais pequenos, médios e grandes, determinados por inspeção visual. Em relação aos tipos de piso, foi realizada uma codificação específica na planilha de dados para as baias com piso de plástico polietileno vazado e baias com piso de madeira. Classificações distintas na planilha de dados foram feitas para CMD_BD (baia cujo comedouro não apresenta borda e baia com comedouro com borda) e CMD_BA (baia com comedouro de base redonda e baia com comedouro de base retangular).

Para as covariáveis numéricas, as mensurações foram realizadas no período de coleta dos dados e seus valores foram representados por uma amostra de números reais extraídos da população de origem, os quais foram anotados na planilha de dados experimentais. Para a covariável numérica (dm), foi realizada uma análise quantitativa baseada na frequência diária

de medicamentos injetáveis contra diarreia por unidade experimental. A cada baía foi atribuído um valor correspondente ao número de dias, durante o período experimental, em que ao menos um leitão tenha recebido tratamento de forma injetável. Por exemplo, um valor zero indica ausência total de medicação durante o período, enquanto um valor cinco indica que, em cinco dias diferentes, ao menos um animal da baía foi medicado.

Após o ajuste do modelo misto completo, foi procedida a retirada de covariáveis, classificatórias ou numéricas, que apresentaram valor nulo para as estimativas de parâmetros de covariância (EPC). Em seguida, o submodelo foi reprocessado, sendo anotado seu valor de *Akaike information criterion* (AIC); assim, foi verificada a covariável que apresentou o menor valor de EPC e realizada sua retirada individual do submodelo. Esse procedimento foi repetido sequencialmente, pois o valor de AIC tende a reduzir quando se retiram do modelo covariáveis que apresentam baixas magnitudes de valor para as EPC, indicando que tais covariáveis têm baixa contribuição para redução da variação residual. O modelo final foi constituído pelo efeito fixo dos tratamentos e pelo(s) efeito(s) aleatório(s) de covariáveis classificatórias ou numéricas mais relevantes para obtenção do menor valor de AIC. Para algumas variáveis, o modelo final (com menor valor de AIC) foi constituído somente pelo efeito fixo dos tratamentos.

Após efetuar a escolha do modelo final mais ajustado aos dados observados das variáveis dependentes, foi avaliada a análise dos resíduos padronizados de *Student* ou resíduos *Studentizados* (*RStudent*), para diagnóstico de observações influentes que podem alterar as estimativas dos parâmetros do modelo. Com base na curva de distribuição normal padrão, o critério adotado para identificação de um ou mais dados influentes foi a obtenção de valores de *RStudent* maiores que três desvios-padrão, em valor absoluto.

Em seguida, foi avaliada a aderência dos valores de *RStudent* à distribuição normal padrão por meio da utilização do teste de Shapiro-Wilk (SW) e da homogeneidade de variâncias entre os tratamentos na amostra de *RStudent*, considerando o teste de Levene (SAS, 2024), pressupostos para a utilização de modelos mistos.

O modelo misto final foi ajustado aos dados das variáveis dependentes utilizando o procedimento “Mixed” do SAS (2024), com estimação dos seus parâmetros realizada por meio do método da máxima verossimilhança restrita (REML). O efeito fixo dos tratamentos foi verificado na análise do tipo III, por meio da estatística F. Se $P < \alpha$ na análise do tipo III, a comparação das classes dos tratamentos foi realizada por meio de contrastes ortogonais, utilizando a estatística t ajustada (Tukey-Kramer) contida no teste das diferenças entre médias de mínimos quadrados (*lsmeans*). O nível de significância α de 0,05 foi o considerado em todos os testes de hipóteses.

5 Resultados e discussão

5.1 Desempenho zootécnico

Não houve diferença ($P > 0,05$) entre os tratamentos para o ganho de peso diário (GPD), consumo diário de ração (CDR) e conversão alimentar (CA) dos suínos em todas as fases experimentais (Tabela 2).

Tabela 2. Desempenho zootécnico de leitões em fase pré-inicial, inicial e período total de acordo com os tratamentos

Variáveis ¹	Tratamentos ²				P ³
	CN	CP	MC150-100	MC150	
Pré-inicial (7,80 a 10,07 kg de peso corporal)					
GPD	0,177 ± 0,024	0,155 ± 0,018	0,149 ± 0,023	0,170 ± 0,033	0,0723
CDR	0,285 ± 0,019	0,261 ± 0,030	0,262 ± 0,019	0,273 ± 0,034	0,1999
CA	1,620 ± 0,140	1,695 ± 0,179	1,788 ± 0,244	1,624 ± 0,174	0,2621
Inicial (10,07 a 23,42 kg de peso corporal)					
GPD	0,512 ± 0,068	0,547 ± 0,056	0,534 ± 0,062	0,542 ± 0,061	0,1529
CDR	0,782 ± 0,075	0,815 ± 0,069	0,800 ± 0,075	0,803 ± 0,079	0,0569
CA	1,535 ± 0,095	1,492 ± 0,068	1,502 ± 0,040	1,485 ± 0,063	0,5837
Período Total (7,80 a 23,42 kg de peso corporal)					
GPD	0,394 ± 0,051	0,409 ± 0,041	0,398 ± 0,045	0,410 ± 0,046	0,5971
CDR	0,606 ± 0,053	0,619 ± 0,052	0,609 ± 0,052	0,615 ± 0,059	0,7073
CA	1,548 ± 0,099	1,518 ± 0,056	1,537 ± 0,055	1,503 ± 0,055	0,5411

¹GPD: ganho de peso diário; CDR: consumo diário de ração; CA: conversão alimentar; ²CN: controle negativo, dieta basal (DB) sem inclusão de halquinol como aditivo melhorador de desempenho e de *Macleaya cordata* (MC) como aditivo fitogênico em todas as fases; CP: controle positivo, DB com inclusão de 200 g t⁻¹ de halquinol e 0% de MC em todas as fases; MC150-100: DB com adição de 150 g t⁻¹ de MC nas fases pré-inicial 1 e 2, de 100 g t⁻¹ de MC nas fases inicial 1 e 2, e 0% de halquinol em todas as fases; MC150: DB com adição de 150 g t⁻¹ de MC e 0% de halquinol em todas as fases; ³P: probabilidade de significância pelo teste F.

Segundo Bampidis et al. (2024), níveis de sanguinarina de 0,600 mg kg⁻¹ de ração foram eficazes para a melhoria do desempenho de leitões desmamados. A dosagem utilizada no presente estudo foi de 0,750 mg kg⁻¹ de ração, que foi verificada como segura para leitões lactentes, desmamados e em fase de crescimento. No entanto, o nível de inclusão do extrato de MC na ração não foi suficiente para propiciar uma diferenciação de desempenho zootécnico em relação aos demais tratamentos (Tabela 2).

Ademais, os quadros de diarreia observados confirmam o quanto desafiador é o período pós-desmame para os leitões e, considerando esses sinais clínicos como conclusivos de um desafio elevado, essa poderia ser uma janela de oportunidade para atuação do halquinol e do extrato de MC a fim de melhorar o desempenho e saúde dos leitões. No entanto, as variáveis de desempenho não diferiram ($P > 0,05$) entre os tratamentos (Tabela 2), possivelmente, devido à inclusão de plasma nas quatro dietas experimentais (Tabela 1), a qual é relatada em vários estudos como melhoradora do desempenho em leitões desmamados, como ganho de peso médio diário e ingestão média diária de ração (VAN DIJK et al., 2002; BALAN; STAINCLIFFE; MOUGHAN, 2021; ZHE et al., 2021).

Em adição, nas quatro dietas experimentais, também foi utilizado um *blend* contendo ácido cítrico, ácido fumárico, ácido fosfórico, ácido málico e óleos essenciais microencapsulados em gordura vegetal (Tabela 1), que possuem efeitos benéficos para o desempenho zootécnico de leitões desmamados (FERREIRA et al., 2020; LIU et al., 2022a; MO et al., 2022).

Assim, a utilização conjunta de plasma e *blend* de acidificantes com óleos essenciais pode ter contribuído para uma equalização dos desempenhos zootécnicos entre os quatro tratamentos experimentais, o que impossibilitou que algum deles demonstrasse seu potencial benéfico.

Tem sido comum observar estudos que posicionam um aditivo em comparação a outro, porém, na suinocultura moderna, a introdução de mais de um aditivo nas dietas é comum, sejam acidificantes, antibióticos melhoradores de desempenho, enzimas, fitoterápicos, probióticos, entre outros. Este trabalho se diferencia da maioria justamente pelo uso de dietas complexas, que são mais comuns na produção animal do que nas pesquisas científicas. Assim, faz-se necessária a realização de outras pesquisas para entender melhor essas interações, o que objetiva evidenciar mais respostas não só para a comunidade acadêmica, mas também para a sociedade consumidora e os produtores de proteína animal.

5.2 Ocorrência de diarreia

O resultado descritivo da análise qualitativa para ocorrência de diarreia demonstrou que foi realizada a medicação injetável para pelo menos um leitão em todas as baias, considerando todas as fases alimentares, ou seja, a proporção observada de diarreia foi de 100%, evidenciando um elevado desafio sanitário para os leitões. Isso, possivelmente, está relacionado ao histórico

prévio das instalações experimentais, que vinham sendo utilizadas para alojamento de animais refugos, com pesos aquém do padrão comercial de suínos.

5.3 Status hematológico, imune, bioquímico e redox

Não houve diferença ($P > 0,05$) entre os tratamentos sobre as concentrações de imunoglobulina G (IgG) e glutathiona peroxidase (GPx) (Tabela 3).

Tabela 3. Valores plasmáticos de imunoglobulina G e glutathiona peroxidase na fase pré-inicial de acordo com os tratamentos

Variáveis ¹	Tratamentos ²				P ³
	CN	CP	MC150-100	MC150	
Fase pré-inicial (7,83 a 10,31 kg – 0 a 14 dias de experimento)					
IGG (mg/dL)	126,40 ± 2,38	126,71 ± 2,88	127,56 ± 1,47	126,99 ± 2,57	0,9136
GPX (mU/mL)	151,90 ± 18,91	167,80 ± 22,57	146,80 ± 22,66	159,90 ± 24,32	0,2712

¹IGG: imunoglobulina G; GPX: glutathiona peroxidase; ²CN: controle negativo, dieta basal (DB) sem inclusão de halquinol como aditivo melhorador de desempenho e de *Macleaya cordata* (MC) como aditivo fitogênico em todas as fases; CP: controle positivo, DB com inclusão de 200 g t⁻¹ de halquinol e 0% de MC em todas as fases; MC150-100: DB com adição de 150 g t⁻¹ de MC nas fases pré-inicial 1 e 2, de 100 g t⁻¹ de MC nas fases inicial 1 e 2, e 0% de halquinol em todas as fases; MC150: DB com adição de 150 g t⁻¹ de MC e 0% de halquinol em todas as fases;

³P: probabilidade de significância pelo teste F.

Pelos efeitos fisiológicos decorrentes dos alcaloides presentes na *Macleaya Cordata* (MC), esperava-se que os tratamentos MC150-100 e MC150 aumentassem as concentrações de IgG e a GPx em relação aos demais tratamentos (LIU et al., 2016; CHEN et al., 2019). A não constatação de diferença ($P > 0,05$) entre as médias dos tratamentos (Tabela 3) pode ser explicada pela inclusão de plasma em todas as dietas do presente trabalho. Em dietas de leitões, a inclusão do plasma tem sido associada à melhora do sistema imunológico dos leitões (ZHE et al., 2021). Acredita-se que a presença de imunoglobulinas, particularmente IgG no plasma, previna a ligação do patógeno à parede intestinal, reduzindo as infecções subclínicas (BALAN; STAINCLIFFE; MOUGHAN, 2021).

O *blend* de ácidos orgânicos e óleos essenciais microencapsulados, utilizados neste estudo, também pode ter influenciado a igualdade entre valores médios dos tratamentos, tanto na IGG quanto na GPx (Tabela 3), uma vez que esse tipo de aditivo promove efeitos benéficos sobre imunidade e capacidade antioxidante. Em um estudo recente, foi possível observar a capacidade desse tipo de aditivo, visto que aumentou IGG e glutathiona GPx (LIU et al., 2022a).

As ações simultâneas do plasma e do *blend* de ácidos e óleos essenciais podem ter impedido o efeito adicional ou mascarado o efeito da MC sobre essas variáveis.

Não houve diferença ($P > 0,05$) entre os tratamentos sobre a glicose (GLI), ureia (UR), proteínas totais (PT) e fosfatase alcalina (FA) nas fases pré-inicial e inicial. No entanto, observou-se diferença ($P < 0,05$) entre os tratamentos para a albumina (ALB) e colesterol (COL) nas fases pré-inicial e inicial (Tabela 4).

Tabela 4. Comparação entre médias observadas de variáveis plasmáticas nas fases pré-inicial e inicial de acordo com os tratamentos

Variáveis ¹	Tratamentos ²				P ³
	CN	CP	MC150-100	MC150	
Fase pré-inicial (7,83 a 10,31 kg – 0 a 14 dias de experimento)					
GLI (mg/dL)	121,45 ± 28,44	93,75 ± 27,14	116,54 ± 36,98	110,85 ± 41,85	0,3548
UR (mg/dL)	22,51 ± 7,16	17,96 ± 4,80	20,89 ± 8,11	17,38 ± 4,55	0,3366
ALB (g/dL)	2,28 ± 0,24 ^a	1,96 ± 0,30 ^b	2,22 ± 0,27 ^{ab}	2,47 ± 0,30 ^a	0,0168
PT (g/dL)	4,82 ± 1,03	4,69 ± 0,74	5,11 ± 0,46	4,53 ± 0,66	0,4786
COL (mg/dL)	84,93 ± 20,47 ^a	47,23 ± 10,72 ^b	48,90 ± 8,49 ^b	39,20 ± 13,03 ^b	<,0001
FA (U/L)	458,14 ± 152,17	490,40 ± 139,99	574,34 ± 170,27	482,31 ± 145,90	0,4775
Fase inicial (10,31 a 22,85 kg – 14 a 39 dias de experimento)					
GLI (mg/dL)	119,31 ± 18,65	120,21 ± 24,33	121,98 ± 21,97	124,87 ± 15,93	0,9505
UR (mg/dL)	24,39 ± 2,91	22,59 ± 3,27	25,04 ± 6,72	22,25 ± 5,48	0,6263
ALB (g/dL)	2,27 ± 0,42 ^{ab}	2,34 ± 0,25 ^{ab}	2,56 ± 0,23 ^a	2,19 ± 0,30 ^b	0,0311
PT (g/dL)	6,02 ± 0,78	5,33 ± 1,16	5,74 ± 0,73	5,55 ± 0,39	0,4175
COL (mg/dL)	76,37 ± 14,72 ^a	54,94 ± 12,58 ^b	66,13 ± 14,14 ^{ab}	57,63 ± 8,79 ^b	0,0120
FA (U/L)	412,62 ± 185,73	383,98 ± 223,56	307,13 ± 83,79	319,90 ± 99,24	0,4903

¹GLI: glicose; UR: ureia; ALB: albumina; PT: proteínas totais; COL: colesterol; FA: fosfatase alcalina; IGG: imunoglobulina G; GPX: glutathione peroxidase; ²CN: controle negativo, dieta basal (DB) sem inclusão de halquinol como aditivo melhorador de desempenho e de *Macleaya cordata* (MC) como aditivo fitogênico em todas as fases; CP: controle positivo, DB com inclusão de 200 g t⁻¹ de halquinol e 0% de MC em todas as fases; MC150-100: DB com adição de 150 g t⁻¹ de MC nas fases pré-inicial 1 e 2, de 100 g t⁻¹ de MC nas fases inicial 1 e 2, e 0% de halquinol em todas as fases; MC150: DB com adição de 150 g t⁻¹ de MC e 0% de halquinol em todas as fases; ³P: probabilidade de significância pelo teste F; Médias seguidas por letras diferentes na mesma linha diferem entre si, pelo teste da diferença entre *lsmeans*, ao nível de 5% de probabilidade.

Na fase pré-inicial, os leitões alimentados com as dietas CN e MC150 apresentaram maiores concentrações séricas de albumina do que os leitões que consumiram a dieta CP, enquanto leitões alimentados com a dieta CN apresentaram elevação do nível de colesterol em relação aos leitões que receberam as demais dietas. Na fase inicial, leitões que receberam a dieta MC150-100 apresentaram concentração de albumina maior do que os leitões alimentados com a dieta MC150, enquanto o nível de colesterol dos leitões arraçados com a dieta CN foi maior do que o colesterol plasmático dos leitões alimentados com as dietas CP e MC150 (Tabela 4).

As concentrações de proteínas totais (PT), geralmente, oscilam com o aumento das concentrações séricas de albumina (RAO & SNYDER, 2022), o que não foi observado neste experimento, pois houve apenas variações aleatórias sobre as PT. A albumina é um marcador de alterações do metabolismo proteico, podendo estar aumentada em casos de desidratação e diminuída em casos de desnutrição, absorção diminuída, doenças hepáticas e infecções crônicas, além de doenças gastrointestinais, e seus valores de referência para suínos são de 1,8 a 3,3 g dl⁻¹ (LOPES; BIONDO; SANTOS, 2007; RAO & SNYDER, 2022), 1,9 a 2,9 g dl⁻¹ (KLEM et al., 2010) e 2,388 a 4,79 g dl⁻¹ (LI et al., 2021), que corroboram os valores encontrados de 1,96 a 2,47 g dl⁻¹ na fase pré-inicial e de 2,19 a 2,56 g dl⁻¹ na fase inicial (Tabela 4).

Os níveis de referência para o colesterol são de 36 a 54 mg dl⁻¹ (LOPES; BIONDO; SANTOS, 2007). Os valores médios encontrados oscilaram de 39,20 a 84,93 mg dl⁻¹ na fase pré-inicial e de 54,94 a 76,37 mg dl⁻¹ na inicial (Tabela 4). Apesar de terem diferido ($P < 0,05$), esses valores estão de acordo com o encontrado em literaturas mais recentes: 42,92 a 141,14 mg dl⁻¹ (LI et al., 2021); 50,24 a 143,46 mg dl⁻¹ (ZHANG et al., 2022); 77,34 a 162,4 mg dl⁻¹ (KLEM et al., 2010). Em casos de alterações nesses níveis, quando aumentados, podem ser motivados por quadros de hipoalbuminemia, uma vez que a albumina é um importante carreador de colesterol na circulação sanguínea (LOPES; BIONDO; SANTOS, 2007) e diminuídos em casos de hiperalbuminemia, infecções, má absorção ou afecções hepáticas (LOPES; BIONDO; SANTOS, 2007; RAO & SNYDER, 2022).

Quanto ao hemograma referente ao período total, houve diferença ($P < 0,05$) entre os tratamentos para o volume plaquetário médio (VPM) e a amplitude de distribuição das plaquetas (ADP). Não houve efeito ($P > 0,05$) dos tratamentos sobre os leucócitos totais (LT), hemácias totais (RBC), hemoglobina (HGB), hematócrito (HCT), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de MCH (MCHC), amplitude de distribuição de glóbulos vermelhos (ADGV), plaquetas totais (PLT) e procalcitonina (PCT) (Tabela 5).

Tabela 5. Comparação entre médias observadas de hemograma de leitões no período total de acordo com os tratamentos

Variáveis ¹	Tratamentos ²				P ³
	CN	CP	MC150-100	MC150	
Período Total (7,83 a 22,85 kg – 0 a 39 dias de experimento)					
LT (×10 ³ /uL)	22,05 ± 5,96	24,87 ± 7,58	18,41 ± 4,77	18,85 ± 3,15	0,1073
RBC (×10 ⁶ /uL)	6,63 ± 0,77	6,58 ± 0,55	6,70 ± 0,81	6,06 ± 1,44	0,3876
HGB (g/dL)	11,58 ± 1,57	10,64 ± 1,35	11,77 ± 2,07	9,94 ± 2,36	0,0611
HCT (%)	35,75 ± 4,98	32,57 ± 4,08	36,33 ± 5,78	30,75 ± 6,78	0,0645
VCM (fL)	53,94 ± 2,68	49,77 ± 3,28	53,34 ± 4,24	51,70 ± 5,29	0,2124
HCM	17,41 ± 0,89	16,19 ± 1,06	16,96 ± 1,79	15,89 ± 2,45	0,0669
MCHC (g/dL)	32,34 ± 0,47	32,63 ± 0,62	32,24 ± 0,77	32,21 ± 1,12	0,3514
ADGV (%)	17,80 ± 1,27	19,60 ± 1,45	18,33 ± 1,64	18,70 ± 1,62	0,0883
PLT (×10 ³ /uL)	221,38 ± 82,66	238,79 ± 57,40	239,38 ± 125,38	230,94 ± 107,52	0,9800
VPM (fL)	7,30 ± 0,42 ^{ab}	6,94 ± 0,31 ^b	7,66 ± 0,50 ^a	7,56 ± 0,59 ^a	0,0130
ADP	15,16 ± 0,41 ^a	14,63 ± 0,32 ^b	15,19 ± 0,43 ^a	15,23 ± 0,76 ^a	0,0298
PCT (%)	0,16 ± 0,06	0,17 ± 0,04	0,17 ± 0,10	0,17 ± 0,08	0,9924

¹LT: leucócitos totais; RBC: hemácias totais; HGB: hemoglobina; HCT: hematócrito; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; MCHC: concentração de MCH; ADGV: amplitude de distribuição de glóbulos vermelhos; PLT: plaquetas totais; VPM: volume plaquetário médio; ADP: amplitude de distribuição das plaquetas; PCT: procaltitonina; ²CN: controle negativo, dieta basal (DB) sem inclusão de halquinol como aditivo melhorador de desempenho e de *Macleaya cordata* (MC) como aditivo fitogênico em todas as fases; CP: controle positivo, DB com inclusão de 200 g t⁻¹ de halquinol e 0% de MC em todas as fases; MC150-100: DB com adição de 150 g t⁻¹ de MC nas fases pré-inicial 1 e 2, de 100 g t⁻¹ de MC nas fases inicial 1 e 2, e 0% de halquinol em todas as fases; MC150: DB com adição de 150 g t⁻¹ de MC e 0% de halquinol em todas as fases; ³P: probabilidade de significância pelo teste F; Médias seguidas por letras diferentes na mesma linha diferem entre si, pelo teste da diferença entre *lsmeans*, ao nível de 5% de probabilidade.

Os leitões que consumiram as dietas MC150-100 e MC150 apresentaram maior volume plaquetário médio (VPM) em comparação aos leitões que consumiram a dieta CP. Em relação aos valores médios de amplitude de distribuição das plaquetas (ADP), leitões que receberam as dietas CN, MC150-100 e MC150 apresentaram maiores valores do que os leitões que consumiram a dieta CP (Tabela 5).

Os valores de VPM variaram de 6,94 $\pm$ 0,31 a 7,66 $\pm$ 0,50. Apesar da diferença entre médias (P = 0,0130) (Tabela 5), os valores de VPM estão de acordo com os valores de referência encontrados na literatura: 6,9 a 12,8 fL (ZHANG et al., 2022) e 7,47 a 11,86 (LI et al., 2021). Os valores de ADP variaram de 14,63 $\pm$ 0,32 a 15,23 $\pm$ 0,76. Apesar da diferença entre médias

($P = 0,0298$) (Tabela 5), os valores de ADP estão de acordo com os valores de referência na literatura de 13,85 a 16,21% (LI et al., 2021).

Zhao et al. (2017) observaram alterações em parâmetros hematológicos, como volume corpuscular médio (VCM), concentração plaquetária e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) em certos grupos de tratamento. No entanto, essas alterações não foram consistentes em todos os grupos e não foram consideradas tóxicas aos animais. Alterações nos parâmetros bioquímicos do sangue, incluindo ácido biliar, haptoglobina, proteína sérica total e gama-glutamil transferase (GGT), foram observadas, mas não foram consideradas prejudiciais, pois não se correlacionaram com outros biomarcadores indicativos de toxicidade.

5.4 Peso relativo, comprimento e pH de conteúdo dos órgãos.

Houve diferença ($P < 0,05$) entre os tratamentos para pH do jejuno (PH_JEJ), pH do ceco (PH_CEC) e pH do cólon (PH_COL). No entanto, não houve diferença ($P > 0,05$) entre os tratamentos para peso de estômago (EST_P), fígado (FIG_P), baço (BAC_P), intestino delgado (ID_P), ceco (CE_P), cólon (CO_P), coração (COR_P), rins (RIN_P), comprimento do intestino delgado (ID_C), comprimento do intestino grosso (IG_C), pH do estômago (PH_EST) e pH do íleo (PH_ILE) (Tabela 6).

Tabela 6. Comparação entre médias observadas de morfometria intestinal e pH de conteúdo de órgãos digestórios de acordo com os tratamentos

Variáveis ¹	Tratamentos ²				P ³
	CN	CP	MC150-100	MC150	
EST_P (kg)	0,156 ± 0,025	0,150 ± 0,039	0,160 ± 0,027	0,180 ± 0,021	0,2085
FIG_P (kg)	0,663 ± 0,092	0,657 ± 0,084	0,742 ± 0,146	0,698 ± 0,070	0,3181
BAC_P (kg)	0,058 ± 0,013	0,064 ± 0,010	0,059 ± 0,016	0,049 ± 0,010	0,0670
ID_P (kg)	0,973 ± 0,176	1,068 ± 0,065	1,013 ± 0,141	1,051 ± 0,182	0,6904
CE_P (kg)	0,071 ± 0,013	0,085 ± 0,015	0,077 ± 0,014	0,075 ± 0,007	0,3370
CO_P (kg)	0,405 ± 0,121	0,426 ± 0,103	0,419 ± 0,077	0,437 ± 0,090	0,9546
COR_P (kg)	0,105 ± 0,037	0,115 ± 0,015	0,123 ± 0,029	0,128 ± 0,027	0,5441
RIN_P (kg)	0,123 ± 0,026	0,131 ± 0,023	0,130 ± 0,031	0,126 ± 0,021	0,9540
ID_C (m)	14,083 ± 1,129	14,967 ± 2,597	14,833 ± 1,753	14,342 ± 1,751	0,3979
IG_C (m)	3,525 ± 0,363	3,317 ± 0,592	3,225 ± 0,396	3,400 ± 0,459	0,1014
PH_EST	3,833 ± 1,425	3,213 ± 0,999	3,542 ± 0,608	3,698 ± 0,530	0,7100
PH_JEJ	6,978 ± 0,401 ^b	6,970 ± 0,243 ^{ab}	7,333 ± 0,376 ^a	7,157 ± 0,288 ^{ab}	0,0203
PH_ILE	6,956 ± 0,486	7,104 ± 0,304	7,422 ± 0,373	7,032 ± 0,349	0,2238
PH_CEC	6,205 ± 0,277 ^b	6,196 ± 0,325 ^b	6,967 ± 0,240 ^a	6,972 ± 0,438 ^a	<,0001
PH_COL	6,308 ± 0,303 ^b	6,452 ± 0,538 ^{ab}	7,092 ± 0,307 ^a	7,103 ± 0,562 ^a	0,0067

¹EST_P: peso do estômago; FIG_P: peso do fígado; BAC_P: peso do baço; ID_P: peso do intestino delgado; CE_P: peso do ceco; CO_P: peso do cólon; COR_P: peso do coração; RIN_P: peso dos rins; ID_C: comprimento do intestino delgado; IG_C: comprimento do intestino grosso; PH_EST: pH do estômago; PH_JEJ: pH do jejuno; PH_ILE: pH do íleo; PH_CEC: pH do ceco; PH_COL: pH do cólon; ²CN: controle negativo, dieta basal (DB) sem inclusão de halquinol como aditivo melhorador de desempenho e de *Macleaya cordata* (MC) como aditivo fitogênico em todas as fases; CP: controle positivo, DB com inclusão de 200 g t⁻¹ de halquinol e 0% de MC em todas as fases; MC150-100: DB com adição de 150 g t⁻¹ de MC nas fases pré-inicial 1 e 2, de 100 g t⁻¹ de MC nas fases inicial 1 e 2, e 0% de halquinol em todas as fases; MC150: DB com adição de 150 g t⁻¹ de MC e 0% de halquinol em todas as fases; ³P: probabilidade de significância pelo teste F; Médias seguidas por letras diferentes na mesma linha diferem entre si, pelo teste da diferença entre *lsmeans*, ao nível de 5% de probabilidade.

Os suínos alimentados com a dieta MC150-100 apresentaram maior pH de jejuno do que os alimentados com a dieta CN. As dietas MC150-100 e MC150 promoveram aumento do pH de ceco dos leitões quando comparadas às dietas CN e CP. Por fim, os suínos alimentados com as dietas MC150-100 e MC150 apresentaram maior pH do cólon em relação aos leitões arraçoados com a dieta CN (Tabela 6).

Não houve diferença ($P > 0,05$) entre os tratamentos sobre a altura de vilosidade do jejuno (AV_JEJ), profundidade de cripta do jejuno (PC_JEJ), relação altura de

vilosidade/profundidade de cripta (AVPC_JEJ) e permeabilidade intestinal utilizando o marcador não absorvível *fluorescein isothiocyanate dextran* (FITC) (Tabela 7).

Tabela 7. Comparação entre médias observadas de morfometria e permeabilidade intestinal de acordo com os tratamentos

Variáveis ¹	Tratamentos ²				P ³
	CN	CP	MC150-100	MC150	
AV_JEJ (mm)	0,355 ± 0,064	0,398 ± 0,018	0,427 ± 0,080	0,402 ± 0,034	0,0652
PC_JEJ (mm)	0,217 ± 0,020	0,215 ± 0,045	0,233 ± 0,027	0,218 ± 0,046	0,9468
AVPC_JEJ	1,660 ± 0,137	1,900 ± 0,278	1,838 ± 0,353	2,058 ± 0,304	0,5595
FITC (µg/mL)	0,794 ± 0,115	0,667 ± 0,136	0,748 ± 0,138	0,664 ± 0,075	0,1146

¹AV_JEJ: altura de vilosidade do jejuno; PC_JEJ: profundidade de cripta do jejuno; AVPC_JEJ: relação altura de vilosidade/profundidade de cripta; FITC: marcador não absorvível *fluorescein isothiocyanate dextran*; ²CN: controle negativo, dieta basal (DB) sem inclusão de halquinol como aditivo melhorador de desempenho e de *Macleaya cordata* (MC) como aditivo fitogênico em todas as fases; CP: controle positivo, DB com inclusão de 200 g t⁻¹ de halquinol e 0% de MC em todas as fases; MC150-100: DB com adição de 150 g t⁻¹ de MC nas fases pré-inicial 1 e 2, de 100 g t⁻¹ de MC nas fases inicial 1 e 2, e 0% de halquinol em todas as fases; MC150: DB com adição de 150 g t⁻¹ de MC e 0% de halquinol em todas as fases; ³P: probabilidade de significância pelo teste F.

Quando utilizaram diferentes níveis de inclusão de *Macleaya Cordata* (MC), Boroojeni, Männer e Zentek (2018), também não encontraram diferença na altura das vilosidades, profundidade das criptas e sua proporção, bem como nos fatores de alargamento das vilosidades, criptas e sua proporção. Embora existam estudos em que também não foram encontradas diferenças significativas para essas variáveis, esperava-se que os leitões alimentados com as dietas MC150-100 e MC150 apresentassem maior valor de AV_JEJ, menor valor de PC_JEJ e maior valor de AVPC_JEJ, ao menos em comparação com os leitões arraçoados com a dieta CN (CHEN et al., 2018; CHEN et al., 2019).

Além de melhorias na morfometria intestinal, também foi esperado um menor valor de permeabilidade intestinal para leitões alimentados com os tratamentos MC150-100 e MC150, ao menos comparado aos animais tratados com o CN, pois a MC possui a característica de aumentar as proteínas “*the tight junction*” ou “junção estreita”, como zônula occludens-1 (ZO-1) e Claudina-1. Liu et al. (2016) encontraram maiores níveis de ZO-1 para animais alimentados com MC do que nos suínos que receberam os tratamentos controle negativo e controle positivo com o antimicrobiano colistina, além de maiores níveis de Claudina-1 para suínos alimentados com MC em relação aos animais que receberam o tratamento controle negativo.

Um dos fatores que podem ter causado resultados semelhantes para essas variáveis é o quadro entérico generalizado de diarreias, que pode ter impedido o potencial de diferenciação de algum tratamento para proporcionar maior altura de vilosidade (WIJTEN; VAN DER

MEULEN; VERSTEGEN, 2011; YUAN et al., 2021). O inverso também é verdadeiro, pois, se os leitões consumiram algum tratamento que resultou em menor altura de vilosidades, esses animais podem ter sido favorecidos pelo consumo dos demais aditivos presentes nas dietas, evitando que se destacassem negativamente. No caso, os aditivos extras e benéficos, presentes em todas as dietas experimentais, foram o plasma, bem como o *blend* de ácidos e óleos essenciais microencapsulados, que podem ter mascarado os efeitos da inclusão da MC nas dietas e do melhorador de desempenho no tratamento CP.

A inclusão de plasma em dietas de leitões tem sido associada à melhora da função da barreira intestinal, podendo diminuir marcadores inflamatórios e aumentar a expressão de genes relacionados ao desenvolvimento intestinal e à função da barreira e integridade intestinal dos leitões (ZHANG et al., 2016). Também, foi utilizado, na composição centesimal das quatro dietas experimentais, em todas as fases, um *blend* contendo ácido cítrico, ácido fumárico, ácido fosfórico, ácido málico e óleos essenciais microencapsulados em gordura vegetal. Existem registros de que a suplementação com ácido cítrico melhorou a morfometria intestinal, incluindo o aumento da espessura da mucosa e da altura das vilosidades, o que pode aumentar a absorção de nutrientes e potencialmente reduzir a permeabilidade intestinal (FERREIRA et al., 2020; LIU et al., 2022a).

A microencapsulação de óleos essenciais e ácidos orgânicos, incluindo ácido cítrico, demonstrou melhorar a função da barreira intestinal e reduzir a inflamação em leitões desmamados. Essa encapsulação permite uma liberação lenta, o que pode aumentar os efeitos protetores no revestimento intestinal e promover uma microbiota intestinal mais saudável (XU et al., 2020; MO et al., 2022).

Ácidos orgânicos e óleos essenciais microencapsulados demonstraram aumentar a expressão de proteínas, como ocludina e ZO-1, que são cruciais para manter a integridade da “junção estreita” no epitélio intestinal, reduzindo a permeabilidade intestinal. Esses compostos também podem modular as respostas inflamatórias, reduzindo citocinas, como TNF- α e IL-6, que estão associadas à inflamação intestinal e ao aumento da permeabilidade intestinal (XU et al., 2020; LIU et al., 2022a).

Não houve diferença ($P > 0,05$) entre os tratamentos para bactérias lácticas no fígado (BL_FIG), bactérias lácticas no ceco (BL_CEC), *Escherichia coli* no fígado (EC_FIG) e *Clostridium* sulfito redutor no ceco (CSR_CEC). De outro modo, houve diferença ($P < 0,05$) entre os tratamentos sobre a contagem de *Escherichia coli* no ceco (EC_CEC). Os suínos alimentados com a dieta MC150 apresentaram menor incidência de *Escherichia coli* do que os suínos alimentados com a dieta CN (Tabela 8).

Tabela 8. Comparação entre médias observadas de contagem bacteriana no fígado e ceco de acordo com os tratamentos

Variáveis (UFC g ⁻¹) ¹	Tratamentos ²				P ³
	CN	CP	MC150-100	MC150	
BL_FIG	56.442 ± 110.318	88.110 ± 110.583	58.850 ± 104.435	16.517 ± 16.437	0,7552
BL_CEC	162.833.333 ± 121.935.092	158.450.000 ± 187.485.933	440.833.333 ± 437.748.977	133.683.333 ± 212.131.095	0,1314
EC_FIG	3.012 ± 4.588	7.828 ± 14.362	2.333 ± 1.325	1.275 ± 1.065	0,4650
EC_CEC	55.250.000 ± 41.901.969 ^a	19.253.333 ± 21.857.179 ^{ab}	68.821.667 ± 107.741.830 ^{ab}	7.371.167 ± 15.534.908 ^b	0,0121
CSR_CEC	9.233.333 ± 5.333.167	21.666.667 ± 8.164.966	17.440.000 ± 17.397.356	27.020.000 ± 16.559.046	0,1975

¹BL_FIG: bactérias lácticas no fígado; BL_CEC: bactérias lácticas no ceco; EC_FIG: *Escherichia coli* no fígado; EC_CEC: *Escherichia coli* no ceco; CSR_CEC: *Clostridium* sulfito redutor no ceco; ²CN: controle negativo, dieta basal (DB) sem inclusão de halquinol como aditivo melhorador de desempenho e de *Macleaya cordata* (MC) como aditivo fitogênico em todas as fases; CP: controle positivo, DB com inclusão de 200 g t⁻¹ de halquinol e 0% de MC em todas as fases; MC150-100: DB com adição de 150 g t⁻¹ de MC nas fases pré-inicial 1 e 2, de 100 g t⁻¹ de MC nas fases inicial 1 e 2, e 0% de halquinol em todas as fases; MC150: DB com adição de 150 g t⁻¹ de MC e 0% de halquinol em todas as fases; ³P: probabilidade de significância pelo teste F para análise executada em dados transformados por Box-Cox; Médias seguidas por letras diferentes na mesma linha diferem entre si, pelo teste da diferença entre *lsmeans*, ao nível de 5% de probabilidade.

A ação da sanguinarina (SG), que é o principal alcaloide isoquinolínico do extrato de *Macleaya Cordata*, ajuda a explicar a menor concentração de *Escherichia coli* no ceco dos animais que receberam o tratamento MC150 e uma maior concentração de *Escherichia coli* no ceco dos animais alimentados com a dieta CN. Os leitões arraçoados com as dietas CP e MC150-100 apresentaram concentrações intermediárias.

A SG rompe a integridade e aumenta a permeabilidade das membranas celulares bacterianas, promovendo extravasamento do conteúdo celular e morte da bactéria (GU et al., 2023). No ciclo celular da *E. coli*, a SG interfere na montagem da proteína FtsZ, que atua na formação do anel Z, bloqueando a citocinese e interrompendo a divisão celular de bactérias Gram-positivas, como o *Staphylococcus aureus*, e de bactérias Gram-negativas, como a *Escherichia coli* (BEURIA; SANTRA; PANDA, 2005; MAITI & KUMAR, 2007).

Além da SG, outros alcaloides da *Macleaya Cordata* (MC) atuam contra as bactérias, seja por mecanismos de inibição de ácidos nucleicos, células de divisão, metabolismo, enzimas, sistema respiratório e bombas de efluxo, seja pela síntese de proteínas, ou por ruptura de membrana celular e de parede celular (DAS & RUHAL, 2025). A SG, 6-etoxisanguinarina e 6-metoxididrossanguinarina exibiram boa atividade contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, enquanto a queleritrina e a di-hidroqueleritrina apresentaram efeito contra bactérias Gram-negativas e algumas cepas de bactérias Gram-positivas (LIU et al., 2022b).

Há outras observações de redução de *Escherichia coli* com a utilização do extrato de *Macleaya cordata*. O aditivo também reduziu *Salmonella* spp, além de melhorar a morfometria intestinal e elevar as bactérias intestinais benéficas, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (CHEN et al., 2018).

Algo que não foi avaliado no presente trabalho, mas que foi relatado como ponto positivo do produto, é o estímulo à produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que são benéficos para a saúde intestinal (CHEN et al., 2018). Ao promover o crescimento de bactérias benéficas, os AGCCs suprimem indiretamente o crescimento de bactérias nocivas, como a *E. coli*, por meio da exclusão competitiva e da produção de substâncias antimicrobianas (CHEN et al., 2021). A suplementação com AGCC pode melhorar a função da barreira intestinal e regular as respostas imunológicas, o que tende a contribuir para uma redução na colonização por *E. coli*. (LÓPEZ-COLOM et al., 2020).

6 Conclusões

A inclusão de extrato de *Macleaya cordata* na dieta não altera o desempenho zootécnico, perfil hematológico e bioquímico, microbiologia intestinal e morfometria intestinal, peso relativo, comprimento de órgãos, translocação de bactérias para o fígado, permeabilidade intestinal, imunoglobulina G e glutathione peroxidase de leitões em fase de creche.

Apesar de elevar o pH de jejuno, ceco e cólon, a inclusão contínua de 150 g t⁻¹ de extrato de *Macleaya cordata* na dieta reduz a quantidade de *Escherichia coli* no ceco de leitões desmamados.

7 Referências

- BALAN P.; STAINCLIFFE M.; MOUGHAN P.J. Effects of spray-dried animal plasma on the growth performance of weaned piglets - A review. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 105, n. 4, p. 699-714, 2021.
- BAMPIDIS, V.; AZIMONTI, G.; BASTOS, M.L. et al. Safety and efficacy of a feed additive consisting of *Macleaya cordata* (Willd.) R. Br. extract and leaves (Sangrovit® Extra) for suckling and weaned piglets and other growing Suidae (Phytobiotics Futterzusatzstoffe GmbH). **European Food Safety Authority Journal**, v. 22, n. 5, e8793, 2024.
- BEURIA, T.K.; SANTRA, M.K.; PANDA, D. Sanguinarine blocks cytokinesis in bacteria by inhibiting FtsZ assembly and bundling. **Biochemistry**, v. 44, n. 50, p. 16584-16593, 2005.
- BOROOJENI, F.G.; MÄNNER, K.; ZENTEK, J. The impacts of *Macleaya cordata* extract and naringin inclusion in post-weaning piglet diets on performance, nutrient digestibility and intestinal histomorphology. **Archives of Animal Nutrition**, v. 72, n. 3, p. 178-189, 2018.
- BOX, G.E.P.; COX, D.R. An Analysis of Transformations. **Journal of the Royal Statistical Society**, v. 26, n. 2, p. 211-252, 1964.
- BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações/Gabinete do Ministro. Resolução Normativa nº 37, de 15 de fevereiro de 2018. Baixa a diretriz da prática de eutanásia do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA. **Diário Oficial da União**: Seção 1, Brasília, DF: Imprensa Nacional, ed. 36, p. 5, 22 fev. 2018. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/guest/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/4030569/doi-2018-02-22-resolucao-normativa-n-37-de-15-de-fevereiro-de-2018-4030565>. Acesso em 17/07/2025.
- CHEN, J.; KANG, B.; YAO, K. et al. Effects of dietary *Macleaya cordata* extract on growth performance, immune responses, antioxidant capacity, and intestinal development in weaned piglets. **Journal of Applied Animal Research**, v. 47, n. 1, p. 349-356, 2019.
- CHEN, J.; KANG, B.; ZHAO, Y. et al. Effects of natural dietary supplementation with *Macleaya cordata* extract containing sanguinarine on growth performance and gut health of early-weaned piglets. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 102, n. 6, p. 1666-1674, 2018.
- CHEN, Y.; XIE, Y.; ZHONG, R. et al. Effects of xylo-oligosaccharides on growth and gut microbiota as potential replacements for antibiotic in weaning piglets. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, artigo 641172, 2021.

- DAS, A.; RUHAL, R. Potential of plants-based alkaloids, terpenoids and flavonoids as antibacterial agents: An update. **Process Biochemistry**, v. 150, p. 94-120, 2025.
- FERREIRA, J.L.; WATANABE, P.H.; MENDONÇA, I.B. et al. Calcium anacardate and citric acid as growth promoters for weaned piglets. **Livestock Science**, v. 238, artigo 104084, 2020.
- GOOGLE. Localização geográfica. **Google Maps**. 2025. Disponível em: <https://www.google.com/maps/@-24.7834721,-53.6875747,210m/data=!3m1!1e3?entry=ttu&g_ep=EgoyMDI1MDMxOS4yIKXMDS0JLDEwMjExNDUzSAFQAw%3D%3D>. Acesso em: 22/03/2025.
- GU, Y.; DONG, J.; LI, J. et al. Antibacterial activity and mechanism of sanguinarine against *Staphylococcus aureus* by interfering with the permeability of the cell wall and membrane and inducing bacterial ROS production. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 10, artigo 1121082, 2023.
- ISO - INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. ISO 16649-2. Microbiology of food animal feeding stuffs - Horizontal method for the enumeration of β -glucuronidase-positive *Escherichia coli* - Part 2: Colony count technique at 44°C using 5-bromo-4-chloro-3-indolyl β -D-glucuronide. Geneva. 2001. Disponível em: <[ISO-16649-2-2001.pdf](#)>. Acesso em: 14/07/2025.
- ISO - INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. ISO 15213. Microbiology of food and animal feeding stuffs –Horizontal method for the enumeration of sulfite-reducing bacteria growing under anaerobic conditions. Geneva. 2003. Disponível em: <[ISO-15213-2003.pdf](#)>. Acesso em: 14/07/2025.
- ISO - INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. ISO 15214. Microbiology of food and animal feeding stuffs - Horizontal method for the enumeration of mesophilic lactic acid bacteria - Colony-count technique at 30 °C. Geneva. 1998. Disponível em: <[ISO-15214-1998.pdf](#)>. Acesso em: 14/07/2025.
- KISIELINSKI, K.; WILLIS, S.; PRESCHER, A. et al. A simple new method to calculate small intestine absorptive surface in the rat. **Clinical And Experimental Medicine**, v. 2, n. 3, p. 131-135, 2002.
- KLEM, T.B.; BLEKEN, E.; MORBER, H. et al. Hematologic and biochemical reference intervals for Norwegian crossbreed grower pigs. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 39, n. 2, p. 221-226, 2010.

- LI, C.; WANG, F.; LI, R. et al. Hematologic and biochemical reference intervals for 1-month-old specific-pathogen-free Landrace pigs. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 50, n. 1, p. 76-80, 2021.
- LIU, A.; LI, Z.; JIN, X. et al. An encapsulated organic acid and essential oil mixture improves the intestinal health of weaned piglets by altering intestinal inflammation and antioxidative capacity. **Animals**, v. 12, n. 18, artigo 2426, 2022a.
- LIU, G.; GUAN, G.; FANG, J. et al. *Macleaya cordata* extract decreased diarrhea score and enhanced intestinal barrier function in growing piglets. **BioMed Research International**, v. 2016, artigo 1069585, 2016.
- LIU, Z.-H.; WANG, W.-M.; ZHANG, Z. et al. Natural antibacterial and antivirulence alkaloids from *Macleaya cordata* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, artigo 813172, 2022b.
- LOPES, S.T.A.; BIONDO, A.W.; SANTOS, A.P. **Manual de Patologia Clínica Veterinária**. 3. ed. Santa Maria: UFSM/Departamento de Clínica de Pequenos Animais, 2007. 107 p.
- LÓPES-COLOM, P.; CASTILLEROS, L.; RODRÍGUEZ-SORRENTA, A. et al. Impact of in-feed sodium butyrate or sodium heptanoate protected with medium-chain fatty acids on gut health in weaned piglets challenged with *Escherichia coli* F4+. **Archives of Animal Nutrition**, v. 74, n. 4, p. 271-295, 2020.
- MAITI, M.; KUMAR, G.S. Molecular aspects on the interaction of protoberberine, benzophenanthridine, and aristolochia group of alkaloids with nucleic acid structures and biological perspectives. **Medicinal Research Reviews**, v. 27, n. 5, p. 649-695, 2007.
- MO, K.B.; LI, J.; LIU, F.F. et al. Superiority of microencapsulated essential oils compared with common essential oils and antibiotics: Effects on the intestinal health and gut microbiota of weaning piglet. **Frontiers in Nutrition**, v. 8, artigo 808106, 2022.
- PR NEWswire. Datacor acquires format solutions, a leader in software for the animal nutrition and pet food markets. **News Releases**. Disponível em: <<https://www.prnewswire.com/news-releases/datacor-acquires-format-solutions-a-leader-in-software-for-the-animal-nutrition-and-pet-food-markets-301496988.html>>. Acesso em: 28/01/2025.
- PROPHET, E.B.; MILLS, B.; ARRINGTON, J.B. et al. **Laboratory Methods in Histotechnology**. Washington: American Registry of Pathology, 1992. 276p.
- RAO, L.V.; SNYDER, L.M. **Wallach: Interpretação de exames laboratoriais**. Tradução de Felipe Piedade Gonçalves Neves. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022. 1288p.

- ROSTAGNO, H.S.; ALBINO, L.F.T.; HANNAS, M.I. et al. **Tabelas Brasileiras para Aves e Suínos: Composição de Alimentos e Exigências Nutricionais**. 4ª ed. Viçosa: Departamento de Zootecnia, UFV, 2017, 488 p.
- SAS - Statistical Analysis System® - SAS OnDemand for Academics: SAS Studio. Cary, NC: SAS Institute Inc., 2024. Disponível em: <https://welcome.oda.sas.com/>. Acesso em: 04/03/2024.
- VAN DIJK, A.J.; ENTHOVEN, P.M.M.; VAN DEN HOVEN, S.G.C. et al. The effect of dietary spray-dried porcine plasma on clinical response in weaned piglets challenged with a pathogenic *Escherichia coli*. **Veterinary Microbiology**, v. 84, n. 3, p. 207-218, 2002.
- VILELLA, L.M. **Uso de taninos condensados em suínos recém desmamados desafiados com uma dieta simples**. 2021. 87f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) - Faculdade de Agronomia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.
- WIJTEN, P.J.A.; VAN DER MEULEN, J.; VERSTEGEN, M.W.A. Intestinal barrier function and absorption in pigs after weaning: a review. **British Journal of Nutrition**, v. 105, n. 7, p. 967-981, 2011.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Food safety**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/food-safety>>. Acesso em: 20/01/2025.
- XU, Y.; LAHAYE, L.; HE, Z. et al. Micro-encapsulated essential oils and organic acids combination improves intestinal barrier function, inflammatory responses and microbiota of weaned piglets challenged with enterotoxigenic *Escherichia coli* F4 (K88b). **Animal Nutrition**, v. 6, n. 3, p. 269-277, 2020.
- YUAN, C.; ZHANG, P.; JIN, Y. et al. Single-blinded study highlighting the differences between the small intestines of neonatal and weaned piglets. **Animals**, v. 11, n. 2, artigo 271, 2021.
- ZHANG, S.; YU, B.; LIU, Q. et al. Assessment of hematologic and biochemical parameters for healthy commercial pigs in China. **Animals**, v. 12, n. 18, artigo 2464, 2022.
- ZHANG, Y.; ZHENG, P.; YU, B. et al. Dietary spray-dried chicken plasma improves intestinal barrier function and modulates immune status in weaning piglets. **Journal of Animal Science**, v. 94, n. 1, p. 173-184, 2016.
- ZHAO, L.; VON ALVENSLEBEN, S.; FUSCONI, G. et al. Safety evaluation of a standardized *Macleaya cordata* extract in a ninety day feeding study in weaned piglets. **Open Journal of Animal Sciences**, v. 7, n. 2, p. 213-231, 2017.

ZHE, L.; YANG, L.; LIN, S. et al. Differential responses of weaned piglets to supplemental porcine or chicken plasma in diets without inclusion of antibiotics and zinc oxide. **Animal Nutrition**, v. 7, n. 4, p. 1173-1181, 2021.

APÊNDICE A

Tabela 9. Análises químicas das dietas experimentais

Nutriente (g kg ⁻¹)	Pré-inicial 1				Pré-inicial 2			
	CN	CP	MC150	MC150	CN	CP	MC150	MC150
Matéria seca	905,75	905,58	906,34	905,49	901,79	903,80	902,22	902,90
Proteína bruta, X% (N x 6,25)	186,87	184,65	184,49	185,89	196,36	198,88	196,65	198,56
Fibra em detergente neutro	104,99	87,59	77,14	85,34	93,95	102,49	99,24	85,75
Fibra em detergente ácido	34,24	38,10	33,00	38,00	40,84	34,69	134,14	125,55
Matéria mineral	49,38	46,07	45,63	45,69	73,76	73,21	73,66	72,75
Cálcio	6,62	5,57	5,31	5,30	9,49	9,43	9,45	8,85
Fósforo	4,73	4,38	4,64	4,28	6,19	5,60	6,31	5,74
Magnésio	1,95	1,89	1,84	1,93	2,05	2,06	2,11	1,93

Nutriente (g kg ⁻¹)	Inicial 1				Inicial 2			
	CN	CP	MC100	MC150	CN	CP	MC100	MC150
Matéria seca	890,79	892,38	890,92	891,88	88,35	88,37	88,46	88,17
Proteína bruta (N x 6,25)	193,34	195,75	197,17	198,07	199,74	207,49	206,88	195,13
Fibra em detergente neutro	93,78	112,72	133,53	104,79	91,69	83,38	126,05	103,74
Fibra em detergente ácido	124,03	73,76	56,83	40,80	75,26	94,16	74,79	95,24
Matéria mineral	46,96	46,18	46,11	46,50	47,30	47,79	43,99	39,88
Cálcio	6,77	5,54	5,37	5,59	6,66	6,24	5,90	5,20
Fósforo	4,74	4,66	4,63	4,17	4,29	4,17	4,24	3,94
Magnésio	2,10	1,93	1,89	1,96	1,81	1,87	1,80	1,67

¹CN: controle negativo, dieta basal (DB) sem inclusão de aditivo melhorador de desempenho (AMD); CP: controle positivo, DB com utilização de halquinol como AMD; MC150-100: DB com adição de 150 g t⁻¹ do aditivo fitogênico *Macleaya cordata* (MC) nas fases pré-inicial 1 e 2 e 100 g t⁻¹ de MC nas fases inicial 1 e 2; MC150: DB com adição de 150 g t⁻¹ de MC em todas as fases.

Tabela 10. Análises químicas das matérias-primas

Nutriente	Milho	Farelo de soja	Quirera de arroz
Matéria seca	87,65	88,12	88,09
Proteína bruta (N x 6,25)	88,87	453,75	154,00
Fibra em detergente neutro	95,02	206,50	56,67
Fibra em detergente ácido	28,78	132,64	59,63
Material mineral	11,09	62,60	32,53
Cálcio	0,24	3,22	4,98
Fósforo	2,10	5,52	3,36
Magnésio	0,82	2,78	1,24

APÊNDICE B

Tabela 11. Estimativas de covariância e índices do modelo misto selecionado para variáveis de desempenho nas diversas fases experimentais

Variável ¹	Parte aleatória ²											Resíduo	AIC ³	P ⁴	
	BL	GR	PISO	CHUP	CMD_BD	CMD_BA	DM	PIM	TM	URM	VMA			SW	LEV
Fase pré-inicial (7,83 a 10,31 kg – 0 a 14 dias de experimento)															
GPD (n=32)	-	-	-	-	-	-	0,00008	-	-	-	-	0,00047	-120,2	0,6833	0,0561
CDR (n=32)	-	-	-	-	-	-	0,00007	-	-	-	-	0,00057	-115,6	0,0594	0,4137
CA (n=32)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0353	-3,900	0,0954	0,3270
Fase inicial (10,31 a 22,85 kg – 14 a 39 dias de experimento)															
GPD (n=32)	0,00080	-	-	0,0020	-	-	-	0,0013	-	-	0,0153	0,00099	-80,90	0,4632	0,1193
CDR (n=32)	0,0011	-	-	0,0020	-	-	-	0,0026	-	-	0,0151	0,00087	-83,10	0,0581	0,9994
CA (n=32)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0049*	-61,20	0,0143	0,2412
Período Total (7,80 a 23,42 kg de peso vivo)															
GPD (n=32)	0,00030	-	-	0,0016	-	-	-	0,00073	-	-	0,0115	0,00075*	-92,10	0,7640	0,8293
CDR (n=32)	0,00067	-	-	0,0015	-	-	-	0,0014	-	-	0,0159	0,00065	-91,40	0,4268	0,6874
CA (n=32)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0046*	-62,50	0,0248	0,9997

¹GPD: ganho de peso diário; CDR: consumo diário de ração; CA: conversão alimentar; ²BL: bloco; GR: grupos de tamanho de leitões; CHUP: chupeta; CMD_BD: borda de comedouro; CMD_BA: base de comedouro; DM: dias de medicação; PIM: peso inicial médio; TM: temperatura média; URM: umidade relativa média; VMA: vazão média de água do bebedouro; ³Akaike information criterion; ⁴Valor de probabilidade de significância dos testes de Shapiro-Wilk (SW) e de Levene (LEV) do modelo com menor AIC; *: variância ponderada para o número de observações dos grupos, definidos por variáveis *dummy*, para controle da heterogeneidade de variâncias entre os tratamentos.

Tabela 12. Estimativas de covariância e índices do modelo misto selecionado para a variável plasmática imunoglobulina G na fase pré-inicial

Variável ¹	Parte aleatória do modelo ²											Resíduo	AIC ³	P ⁴	
	BL	GR	PISO	CHUP	CMD_BD	CMD_BA	DM	PIM	TM	URM	VMA			SW	LEV
IGG (n=29)	-	-	3,152	-	-	-	-	-	-	-	-	4,859	124,1	0,4399	0,4312
GPX*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

¹IGG: imunoglobulina G; GPX: glutational peroxidase; ²BL: bloco; GR: grupos de tamanho de leitões; CHUP: chupeta; CMD_BD: borda de comedouro; CMD_BA: base de comedouro; DM: dias de medicação; PIM: peso inicial médio; TM: temperatura média; URM: umidade relativa média; VMA: vazão média de água do bebedouro; ³*Akaike information criterion*; ⁴Valor de probabilidade de significância dos testes de Shapiro-Wilk (SW) e de Levene (LEV) do modelo com menor AIC; *: Análise estatística realizada pela empresa que mensurou a GPX (informações indisponíveis).

Tabela 13. Estimativas de covariância e índices do modelo misto selecionado para variáveis plasmáticas nas fases pré-inicial e inicial

Variável ¹	Parte aleatória do modelo ²											Resíduo	AIC ³	P ⁴	
	BL	GR	PISO	CHUP	CMD_BD	CMD_BA	DM	PIM	TM	URM	VMA			SW	LEV
	Fase pré-inicial (7,83 a 10,31 kg – 0 a 14 dias de experimento)														
GLI (n=32)	-	-	-	-	-	-	72,21	-	-	-	-	1.017	287,3	0,1579	0,2997
UR (n=32)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40,20	193,2	0,1094	0,1928
ALB (n=32)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0894	22,20	0,3881	0,6717
PT (n=32)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5662	73,90	0,1113	0,3687
COL (n=32)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	193,9	237,3	0,4898	0,1491
FA (n=31)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	23.262	358,3	0,1187	0,8748
Fase inicial (10,31 a 22,85 kg – 14 a 39 dias de experimento)															
GLI (n=31)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	412,6	249,4	0,6596	0,5102
UR (n=30)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	23,26	165,7	0,6080	0,0583
ALB (n=30)	-	-	-	-	-	-	-	0,0156	-	-	-	0,0729	20,00	0,3275	0,3773
PT (n=30)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6079	70,90	0,9263	0,1829
COL (n=31)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	163,2	224,4	0,9536	0,5104
FA (n=31)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	24.423	359,6	0,3616	0,0901

¹GLI: glicose; UR: ureia; ALB: albumina; PT: proteínas totais; COL: colesterol; FA: fosfatase alcalina; ²BL: bloco; GR: grupos de tamanho de leitões; CHUP: chupeta; CMD_BD: borda de comedouro; CMD_BA: base de comedouro; DM: dias de medicação; PIM: peso inicial médio; TM: temperatura média; URM: umidade relativa média; VMA: vazão média de água do bebedouro; ³Akaike information criterion; ⁴Valor de probabilidade de significância dos testes de Shapiro-Wilk (SW) e de Levene (LEV) do modelo com menor AIC.

Tabela 14. Estimativas de covariância e índices do modelo misto selecionado para variáveis contidas no hemograma de leitões no período total

Variável ¹	Parte aleatória do modelo ²											Resíduo	AIC ³	P ⁴	
	BL	GR	PISO	CHUP	CMD_BD	CMD_BA	DM	PIM	TM	URM	VMA			SW	LEV
Período Total (7,83 a 22,85 kg – 0 a 39 dias de experimento)															
LT (n=31)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30,47	179,1	0,9298	0,1659
RBC (n=30)	-	-	0,3688	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8074	81,90	0,6458	0,2230
HGB (n=30)	0,7047	-	2,260	-	-	-	-	-	-	-	-	2,417	114,7	0,4412	0,6781
HCT (n=30)	-	-	22,74	-	-	-	-	-	-	-	-	22,52	169,1	0,4366	0,5933
VCM (n=31)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16,17	162,0	0,1265	0,0941
HCM (n=31)	-	-	2,167	-	-	-	-	-	3,265	-	-	1,759	110,5	0,3924	0,0630
MCHC (n=29)	-	-	-	-	-	-	-	-	3,223	-	-	0,2416	51,00	0,2387	0,3888
ADGV (n=30)	-	-	-	-	-	-	-	0,4216	-	-	-	1,672	101,5	0,4331	0,9302
PLT (n=31)	-	-	-	-	651,2	-	-	-	-	1.741	10.459	7.940	338,6	0,2045	0,1697
VPM (n=31)	-	-	-	-	-	-	-	0,0444	-	-	-	0,1642	42,40	0,5106	0,2661
ADP (n=31)	-	-	-	-	0,0765	-	-	-	-	-	-	0,2217	49,90	0,3721	0,2631
PCT (n=30)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0054	-51,90	0,0874	0,0685

¹LT: leucócitos totais; RBC: hemácias totais; HGB: hemoglobina; HCT: hematócrito; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; MCHC: concentração de MCH; ADGV: amplitude de distribuição de glóbulos vermelhos; PLT: plaquetas totais; VPM: volume plaquetário médio; ADP: amplitude de distribuição das plaquetas; PCT: procalcitonina; ²BL: bloco; GR: grupos de tamanho de leitões; CHUP: chupeta; CMD_BD: borda de comedouro; CMD_BA: base de comedouro; DM: dias de medicação; PIM: peso inicial médio; TM: temperatura média; URM: umidade relativa média; VMA: vazão média de água do bebedouro; ³Akaike information criterion; ⁴Valor de probabilidade de significância dos testes de Shapiro-Wilk (SW) e de Levene (LEV) do modelo com menor AIC.

Tabela 15. Estimativas de covariância e índices do modelo misto selecionado para variáveis de abate de leitões

Variável ¹	Parte aleatória do modelo ²												Resíduo	AIC ³	P ⁴	
	BL	GR	PISO	CHUP	CMD_BD	CMD_BA	DM	PIM	TM	URM	VMA	PC_AN			SW	LEV
EST_P (n=24)	-	-	-	-	-	-	3,6×10 ⁻⁵	-	-	-	-	-	0,00060	-78,20	0,8320	0,2085
FIG_P (n=24)	-	-	-	-	0,0055	-	-	-	-	-	-	-	0,0076	-27,60	0,9851	0,2140
BAC_P (n=23)	-	-	-	-	-	-	-	4,2×10 ⁻⁵	-	-	-	-	0,00011	-105,7	0,2395	0,7062
ID_P (n=24)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0220	-10,40	0,3345	0,2996
CE_P (n=23)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00016	-102,7	0,2436	0,2672
CO_P (n=24)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0098	-26,70	0,2468	0,4678
COR_P (n=22)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00084	-67,60	0,0803	0,5874
RIN_P (n=23)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00067	-75,90	0,5702	0,8173
ID_C (n=24)	-	-	-	-	-	-	-	0,9902	-	-	-	-	2,430	88,00	0,0640	0,7708
IG_C (n=24)	-	-	-	0,0775	-	-	-	-	-	-	-	0,0071	0,1023	30,20	0,5530	0,6179
PH_EST (n=24)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,9199	64,30	0,8922	0,1011
PH_JEJ (n=23)	-	-	-	-	-	0,0987	-	-	-	-	-	-	0,0703	16,90	0,9614	0,0809
PH_ILE (n=21)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1468	24,30	0,1387	0,8040
PH_CEC (n=23)	0,0997	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0515	11,60	0,3704	0,5496
PH_COL (n=24)	0,0714	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1573	32,70	0,1809	0,1083

¹EST_P: peso do estômago; FIG_P: peso do fígado; BAC_P: peso do baço; ID_P: peso do intestino delgado; CE_P: peso do ceco; CO_P: peso do cólon; COR_P: peso do coração; RIN_P: peso dos rins; ID_C: comprimento do intestino delgado; IG_C: comprimento do intestino grosso; PH_EST: pH do estômago; PH_JEJ: pH do jejuno; PH_ILE: pH do íleo; PH_CEC: pH do ceco; PH_COL: pH do cólon. ²BL: bloco; GR: grupos de tamanho de leitões; CHUP: chupeta; CMD_BD: borda de comedouro; CMD_BA: base de comedouro; DM: dias de medicação; PIM: peso inicial médio; TM: temperatura média; URM: umidade relativa média; VMA: vazão média de água do bebedouro; PC_AN: peso corporal do animal amostrado para abate; ³Akaike information criterion; ⁴Valor de probabilidade de significância dos testes de Shapiro-Wilk (SW) e de Levene (LEV) do modelo com menor AIC.

Tabela 16. Estimativas de covariância e índices do modelo misto selecionado para a altura de vilosidade, profundidade de cripta, relação altura de vilosidade : profundidade de cripta e concentração sanguínea de fluorescein isothiocyanate dextran mensurada na fase pré-inicial

Variável ¹	Parte aleatória do modelo ²											Resíduo	AIC ³	P ⁴	
	BL	GR	PISO	CHUP	CMD_BD	CMD_BA	DM	PIM	TM	URM	VMA			SW	LEV
AV_JEJ (n=21)	-	-	-	-	-	-	-	0,00063	-	-	-	0,0023	-42,90	0,0599	0,1367
PC_JEJ (n=24)	-	-	0,00054	-	-	-	1,6×10 ⁻⁵	-	-	0,0023	-	0,00052	-72,40	0,3324	0,1525
AVPC_JEJ (n=22)	-	-	-	-	0,0345	-	-	-	-	-	-	0,0678	15,10	0,8125	0,6010
FITC (n=31)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0141	-28,30	0,7975	0,3411

¹AV_JEJ: altura de vilosidade do jejuno (mm); PC_JEJ: profundidade de cripta do jejuno (mm); AVPC_JEJ: relação altura de vilosidade/profundidade de cripta; FITC: marcador não absorvível *fluorescein isothiocyanate dextran* (µg/mL); ²BL: bloco; GR: grupos de tamanho de leitões; CHUP: chupeta; CMD_BD: borda de comedouro; CMD_BA: base de comedouro; DM: dias de medicação; PIM: peso inicial médio; TM: temperatura média; URM: umidade relativa média; VMA: vazão média de água do bebedouro; ³Akaike information criterion; ⁴Valor de probabilidade de significância dos testes de Shapiro-Wilk (SW) e de Levene (LEV) do modelo com menor AIC.

Tabela 17. Estimativas de covariância e índices do modelo misto selecionado para a contagem bacteriana transformada (Box_Cox) no fígado e ceco

Variável ¹	Parte aleatória do modelo ²											Resíduo	AIC ³	p ⁴	
	BL	GR	PISO	CHUP	CMD_BD	CMD_BA	DM	PIM	TM	URM	VMA			SW	LEV
BL_FIG_T (n=24)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,470	90,80	0,9549	0,1916
BL_CEC_T (n=24)	-	-	-	-	-	-	-	-	1.047	-	-	485,2	193,3	0,9881	0,2330
EC_FIG_T (n=24)	-	-	-	-	-	-	-	-	1,108	-	-	0,3700	50,00	0,9454	0,0790
EC_CEC_T (n=24)	-	-	-	-	-	-	-	16,29	-	-	-	85,43	158,5	0,6301	0,2361
CSR_CEC_T (n=22)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0307×10 ⁸	392,0	0,7383	0,2138

¹BL_FIG_T: bactérias lácticas transformadas no fígado; BL_CEC_T: bactérias lácticas transformadas no ceco; EC_FIG_T: *Escherichia coli* transformada no fígado; EC_CEC_T: *Escherichia coli* transformada no ceco; CSR_CEC_T: *Clostridium* sulfito redutor transformado no ceco; ²BL: bloco; GR: grupos de tamanho de leitões; CHUP: chupeta; CMD_BD: borda de comedouro; CMD_BA: base de comedouro; DM: dias de medicação; PIM: peso inicial médio; TM: temperatura média; URM: umidade relativa média; VMA: vazão média de água do bebedouro; ³Akaike information criterion; ⁴Valor de probabilidade de significância dos testes de Shapiro-Wilk (SW) e de Levene (LEV) do modelo com menor AIC.