Universidade de São Paulo

Elaine Renata Motta de Almeida

**Avaliação da possível utilização de anti-inflamatórios
em substituição aos antibióticos como promotores de
crescimento em frangos de corte**

São Paulo

2019

Elaine Renata Motta de Almeida

Avaliação da possível utilização de anti-inflamatórios em substituição aos antibióticos como promotores de crescimento em frangos de corte

Versão Original

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Comparada da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Departamento:
Patologia

Área de concentração:
Patologia Experimental e Comparada

Orientadora:
Profa. Dra. Isis Machado Hueza

São Paulo

2019

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T. 3762
FMVZ

Almeida, Elaine Renata Motta de
Avaliação da possível utilização de anti-inflamatórios em substituição aos antibióticos
como promotores de crescimento em frangos de corte / Elaine Renata Motta de Almeida.
– 2019.
113 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia. Departamento de Patologia, São Paulo, 2019.

Programa de Pós-Graduação: Patologia Experimental e Comparada.

Área de concentração: Patologia Experimental e Comparada.

Orientadora: Profa. Dra. Isis Machado Hueza.

1. Bactérias multirresistentes. 2. Aditivo alimentar. 3. Avicultura. I. Título.

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Avaliação da possível utilização de anti-inflamatórios em substituição aos promotores de crescimento em frangos de corte", protocolada sob o CEUA nº 8676210217 (ID 006114), sob a responsabilidade de **Isis Machado Hueza e equipe; Elaine Renata Motta de Almeida** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) na reunião de 06/02/2019.

We certify that the proposal "The evaluation of the possible use of anti-inflammatory agents in replacement to growth promoters in broiler chickens", utilizing 640 Birds (640 males), protocol number CEUA 8676210217 (ID 006114), under the responsibility of **Isis Machado Hueza and team; Elaine Renata Motta de Almeida** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the School of Veterinary Medicine and Animal Science (University of São Paulo) (CEUA/FMVZ) in the meeting of 02/06/2019.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **04/2017** a **03/2017**

Área: **Patologia Experimental E Comparada**

Origem: **Animais provenientes de estabelecimentos comerciais**

Espécie: **Aves**

sexo: **Machos**

idade: **1 a 42 dias**

N: **640**

Linhagem: **Gallus gallus/COBB 500**

Peso: **15 a 3000 g**

Local do experimento: Os experimentos serão realizados nos aviários experimentais do CEPTOX, e também no Departamento de Nutrição e Produção Animal (VPN) da FMVZ-USP, Campus de Pirassununga, ambos localizados a 21°48' de latitude sul e 47°25'42" de longitude leste a uma altitude de 634 metros em um período total de 42 dias de experimentação. O aviário do CEPTOX é constituído de um galpão pequeno de alvenaria, cuja criação das aves será realizada em piso, com 16 boxes de 1,0 x 1,2 m (LxC) forrados com cama de casca de arroz, no qual será realizada a experimentação para seleção da dose e do anti-inflamatório deste projeto. Já no galpão experimental do VPN será realizado o experimento de desempenho zootécnico de frangos de corte, o qual também é constituído de alvenaria com criação de aves em piso. Serão utilizados 40 boxes de 1,0 x 1,2 m (LxC) forrados com casca de arroz, cumeeira de orientação leste-oeste e pé direito de 2,5 metros coberto com telhas de fibra cimento e controle climático por meio de sistema de resfriamento adiabático evaporativo do ar. Os boxes de ambos galpões serão equipados com comedouros tubulares e bebedores tipo nipple com oferta de alimento e água ad libitum.

São Paulo, 06 de fevereiro de 2019

Profa. Dra. Anneliese de Souza Traldi

Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

Roseli da Costa Gomes

Secretária

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: Almeida, Elaine Renata Motta de

Título: Avaliação da possível utilização de anti-inflamatórios em substituição aos antibióticos como promotores de crescimento em frangos de corte

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Comparada da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Dedico este trabalho aos meus pais, Silvana e Paulo, pelo apoio, incentivo, suporte, educação e, principalmente, amor, que me proporcionaram ao longo da vida, conduzindo-me assim a conquistas e realizações de sonhos.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, profa. Dra. Isis Machado Hueza, pelos ensinamentos, conselhos, dedicação, pela confiança e oportunidades. Obrigada por me inserir em um mundo que era novo e totalmente desconhecido por mim, pelo meu crescimento profissional e aprendizado, os quais foram imensuráveis, principalmente, tratando-se da área veterinária, além das prosas e conselhos que, também, levaram ao meu crescimento pessoal. E obrigada, principalmente, pela orientação e amizade!

À professora Dra. Silvana Górnjak, pelos ensinamentos e conselhos, por ser um exemplo de sabedoria e de conduta.

À profa. Dra. Cristiane Araújo, por me receber e acolher junto aos seus alunos, pelos ensinamentos, principalmente, na área avícola e de produção animal, por me auxiliar nas dificuldades encontradas, pelas oportunidades a mim oferecidas, pela confiança e amizade.

Aos professores Dr. Newton e Dra. Cláudia Momo, por contribuírem e auxiliarem com etapas da pesquisa e pelos ensinamentos.

Aos funcionários e colegas do Centro de Pesquisa em Toxicologia Veterinária (CEPTOX), em especial, Elaine, Ester e Paulo César, por me auxiliarem durante minha estadia em Pirassununga, pela ajuda e contribuição ao longo dos experimentos, pelas conversas, conselhos e companhia. Obrigada por todo aprendizado técnico e teórico, pelos cuidados e pela amizade!

À minha família, pela compreensão e incentivo em todos os momentos. Por sempre apoiarem minhas escolhas.

À minha avó Maria (*in memoriam*), pelo exemplo de força, determinação e bondade.

Ao Paulo Pelissari, pelo companheirismo, positividade, incentivo e por toda ajuda. Por compartilhar dias de trabalho, alegrias, e estar presente todos os momentos, com palavras, apoio, amizade e, sobretudo, amor.

À Milena, secretária do VPT, por prontamente me atender e responder à todas as dúvidas.

Aos funcionários do aviário da USP/Pirassununga, em especial ao Edinho, pelo suporte e auxílio ao longo da experimentação animal.

Aos amigos do aviário, por me acolherem, pelo auxílio e colaboração ao longo da pesquisa, pelo aprendizado, pela amizade, por compartilhar sorrisos, pela companhia, pelas conversas e desabafos. Obrigada por preencherem meus dias em Pirassununga!

A todos os estagiários que passaram pelo aviário e CEPTOX e contribuíram com os dias de trabalho.

Aos motoristas da FMVZ, Reinaldo, João, Leandro e Cidão, e ao setor de transportes, Fábio e Marcão, por sempre me auxiliarem na locomoção entre as cidades São Paulo e Pirassununga, assim como no transporte dos animais utilizados na pesquisa.

À “irmã-científica” e amiga, Patrícia Mendes, por me acolher em sua casa, por compartilhar experiências científicas e pessoais, pela companhia, conselhos e, acima de tudo, pela amizade.

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia e ao VPT, pela oportunidade de cursar a pós-graduação em um programa de excelência, permitindo-me crescimento pessoal e profissional.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro (Processo número 1723701/2017).

À banca, por ter aceito o convite e por se propor a ler e avaliar meu trabalho com o objetivo do meu desenvolvimento profissional.

Muito obrigada a todos!

RESUMO

ALMEIDA, E. R. M. **Avaliação da possível utilização de anti-inflamatórios em substituição aos antibióticos como promotores de crescimento em frangos de corte.** [Evaluation of the possible use of anti-inflammatory drugs in place of antibiotics as growth promoters in broiler chickens]. 2019. 113 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Os antimicrobianos utilizados como aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho têm sido banidos da pecuária, pois estão relacionados à ocorrência de resistência bacteriana. O mecanismo de ação é ainda desconhecido. Acredita-se que promovam diminuição da inflamação do trato gastrointestinal. Assim, o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) poderia promover o melhor desempenho das aves? Eleveu-se neste estudo três AINE: ibuprofeno (IBF), salicilato de sódio (SS) e meloxicam (MLX), para avaliação da melhoria no desempenho das aves, e seus possíveis efeitos tóxicos. Para tal, foram utilizados 40 frangos de corte de 1 dia de idade (DI) distribuídos em 4 grupos (n=10/grupo/AINE) a saber: grupo controle (CO) e 3 tratados com IBF, SS ou MLX, com as doses de 2,5; 5,0 ou 10,0 mg/kg de IBF ou de SS, e nas doses de 0,1; 0,2 ou 0,4 mg/kg de MLX, adicionados na ração, diariamente, por 42 dias. Avaliou-se o consumo de ração (CR) e o ganho de peso (GP), bem como o hemograma, bioquímica sérica, e histopatologia das aves. Em relação ao GP e ao CR, não foram encontradas diferenças entre todos os grupos estudados. Nas aves tratadas com o IBF, aos 21 DI houve eosinopenia apenas no grupo de 5,0 mg/kg, enquanto que aos 42 DI houve leucopenia e linfopenia no grupo de 10,0 mg/kg e diminuição de heterófilos nos grupos de 2,5 e 5,0 mg/kg. Aos 21 DI houve diminuição da ALT; aumento da albumina (ALB) e diminuição da globulina (GLOB) no grupo de 10,0 mg/kg. O ácido úrico aumentou aos 21 e 42 DI nos grupos de 5,0 e 10,0 mg/kg, e aos 42 DI houve diminuição da fosfatase alcalina (FA) no grupo de 2,5 mg/kg e aumento de LDH no grupo de 5,0 mg/kg. Nas aves tratadas com SS, aos 21 DI houve diminuição da AST e ALT dos grupos de 2,5 e 10,0 mg/kg; aumento da GGT e FA, ambas no grupo de 10 mg/kg, e aumento da ALB no de 2,5 mg/kg, enquanto que aos 42 DI houve diminuição na GGT, proteína e GLOB, nos grupos de 5,0 e 10,0 mg/kg. Nas aves do MLX, aos 21 DI, houve diminuição da

hemoglobina no grupo de 0,4 mg/kg, linfopenia nos grupos de 0,1 e 0,4 mg/kg e aumento de heterófilos no grupo de 0,4 mg/kg. Ainda aos 21 DI houve diminuição da ALT em todos os grupos; aumento da FA no grupo 0,1 mg/kg; diminuição da glicose no grupo de 0,2 mg/kg e aumento da creatinina no grupo tratado com 0,4 mg/kg, enquanto que aos 42 DI houve aumento da glicose em todos os grupos; aumento da proteína dos grupos de 0,2 e 0,4 mg/kg; aumento da ALB no grupo de 0,2 mg/kg e aumento da GLOB nos grupos de 0,2 e 0,4 mg/kg. Assim, apesar do não comprometimento do GP e do CR, todos os AINE não promoveram melhora no desempenho das aves. Ainda, com os resultados obtidos do hemograma, bioquímica sérica e histopatologia, pode-se concluir que os AINE nas doses empregadas não promoveram toxicidade nas aves.

Palavras-chave: Bactérias multirresistentes. Aditivo alimentar. Avicultura.

ABSTRACT

ALMEIDA, E. R. M. **Evaluation of the possible use of anti-inflammatory drugs in place of antibiotics as growth promoters in broiler chickens.** [Avaliação da possível utilização de anti-inflamatórios em substituição aos antibióticos como promotores de crescimento em frangos de corte]. 2019. 113 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Antimicrobials used as performance enhancing zootechnical additives (PEZAs) have been banned from animal husbandry due to their relation with the occurrence of bacterial resistance. This mechanism of action is still unknown. It is believed to decrease gastrointestinal tract inflammation. Thus, could the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) use promote better performance in chickens? Three NSAIDs were chosen: ibuprofen (IBF), sodium salicylate (SS) and meloxicam (MLX), to evaluate the improvement in chickens' performance and their possible toxic effects. For this purpose, 40 1- day-old broiler chickens were used and divided into 4 groups (n=10/group/NSAIDs), namely: control group (CO) and 3 treated with IBF, SS or MLX, of 2,5; 5,0 or 10,0 mg/kg IBF or SS doses, and of 0,1; 0,2 or 0,4 mg/kg MLX doses, added to the feed daily for 42 days. Feed intake (FI) and weight gain (WG), as well as blood counts, serum biochemistry, and histopathology were evaluated. Regarding WG and FI, no differences were found between all the groups studied. The IBF-treated birds, at 21 days exhibited eosinopenia only in the 5,0 mg/kg group, while at 42 days there were leucopenia and lymphopenia in the 10,0 mg/kg group and heterophiles decreased in the 2,5 and 5,0 mg/kg groups. At 21 days there was ALT decrease; albumin increase (ALB) and globulin (GLOB) decrease in the 10,0 mg/kg group. Uric acid increased at 21 and 42 days in the 5,0 and 10,0 mg/kg groups, and at 42 days there was alkaline phosphatase (AF) decrease in the 2,5 mg/kg group and LDH increase in the 5,0 mg/kg group. In chickens treated with SS, at 21 days, there were AST and ALT decreases in the 2,5 and 10,0 mg/kg groups; GGT and AF increases in the 10,0 mg/kg group, and ALB increase in the 2,5 mg/kg group, while at 42 days there were GGT, protein and GLOB decreases, in the 5,0 and 10,0 mg/kg groups. In chickens treated with MLX, at 21 days there was hemoglobin decrease in the 0,4 mg/kg group, lymphopenia in the 0,1 and 0,4 mg/kg groups and heterophiles increases in the 0,4 mg/kg group. Still at 21 days, all groups showed ALT decrease; AF increase

in the 0,1 mg/kg group; glucose decrease in the 0,2 mg/kg group and creatinine increase in the 0,4 mg/kg group, whereas at 42 days all groups showed glucose increase; protein increased in the 0,2 and 0,4 mg/kg groups; ALB increased in the 0,2 mg/kg group and GLOB increased in the 0,2 and 0,4 mg/kg groups. Thus, despite the non-compromising WG and FI, all NSAIDs did not improve the performance of the birds. Still, with the results obtained from the hemogram, serum biochemistry and histopathology, it can be concluded that NSAIDs at doses used did not promote toxicity in broiler chickens.

Keywords: Multiresistant bacteria. Feed additive. Poultry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Misturador mecânico com câmara em “V”	41
Figura 2 - Espectrofotômetro Uv-vis.	41
Figura 3 - Bateria vertical em gaiolas de alumínio inoxidável, comedouros tipo calha e bebedouro tipo nipple, de 1 aos 21 dias de tratamento – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP – Campus Pirassununga).	47
Figura 4 -Gaiolas horizontais de aço galvanizado, comedouros tipo calha e bebedouro tipo nipple com copinho, de 21 aos 42 dias de tratamento – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP – Campus Pirassununga).	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição das rações nos períodos de 1 a 21 dias e de 22 a 42 dias de experimento.	43
Tabela 2 - Quantidade, em gramas (g), de ração-basal (RB) contendo ibuprofeno adicionada às rações de crescimento (RC) e de terminação (RT), em cada semana de experimentação.	44
Tabela 3 - Quantidade, em gramas (g), de ração-basal (RB) contendo salicilato de sódio adicionada às rações de crescimento (RC) e de terminação (RT), em cada semana de experimentação.	45
Tabela 4 - Quantidade, em gramas (g), de ração-basal (RB) contendo meloxicam adicionada às rações de crescimento (RC) e de terminação (RT), em cada semana de experimentação.	46
Tabela 5 - Peso de frangos de corte, a cada 3 dias, que foram tratados ou não com diferentes doses de ibuprofeno, durante 42 dias. São apresentadas as médias e seus respectivos erros-padrão.	52
Tabela 6 - Ganho de peso (GP) a cada 3 dias e GP total de frangos de corte (em gramas) tratados ou não com diferentes doses de ibuprofeno. São apresentadas as médias e seus respectivos erros-padrão.	53
Tabela 7 - Consumo de ração (CR) a cada 3 dias e consumo total de frangos de corte (em gramas) tratados ou não com diferentes doses de ibuprofeno. São apresentadas as médias e seus respectivos erros-padrão.	54
Tabela 8 - Conversão alimentar (CA) a cada 3 dias e CA total de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de ibuprofeno. São apresentadas as médias e seus respectivos erros-padrão.	55
Tabela 9 - Parâmetros bioquímicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de ibuprofeno, por 21 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.	57
Tabela 10 - Parâmetros hematológicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de IBF, aos 21 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.	58

Tabela 11 - Parâmetros bioquímicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de ibuprofeno, por 42 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.....	60
Tabela 12 - Parâmetros hematológicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de IBF, aos 42 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.....	61
Tabela 13 - Peso a cada três dias e peso total de frangos de corte (em gramas) tratados ou não com diferentes doses de salicilato de sódio, a cada três dias, durante 42 dias. São apresentadas as médias e seus respectivos erros-padrão.....	62
Tabela 14 - Ganho de peso (GP) a cada 3 dias e GP total de frangos de corte (em gramas) tratados ou não com diferentes doses de salicilato de sódio. São apresentadas as médias e seus respectivos erros-padrão.	63
Tabela 15 - Consumo de ração (CR) a cada 3 dias e consumo total de frangos de corte, em gramas (g), tratados ou não com diferentes doses de salicilato de sódio. São apresentadas as médias e seus respectivos erros-padrão.....	64
Tabela 16 - Conversão alimentar (CA) a cada 3 dias e CA total de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de salicilato de sódio. São apresentadas as médias e seus respectivos erros-padrão.....	65
Tabela 17 - Parâmetros bioquímicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de salicilato de sódio, por 21 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.	67
Tabela 18 - Parâmetros hematológicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de SS, aos 21 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.....	68
Tabela 19 - Parâmetros bioquímicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de salicilato de sódio, por 42 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.	70
Tabela 20 - Parâmetros hematológicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de salicilato de sódio, aos 42 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.	71

Tabela 21 - Peso a cada três dias e peso total de frangos de corte, em gramas (g), tratados ou não com diferentes doses de meloxicam, a cada três dias, durante 42 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.	73
Tabela 22 - Ganho de peso (GP) a cada 3 dias e GP total de frangos de corte, em gramas (g), tratados ou não com diferentes doses de meloxicam. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.	74
Tabela 23 - Consumo de ração a cada 3 dias e consumo total de frangos de corte, em gramas (g), tratados ou não com diferentes doses de meloxicam. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.	75
Tabela 24 - Conversão alimentar (CA) a cada 3 dias e CA total de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de meloxicam. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.	76
Tabela 25 - Parâmetros bioquímicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de meloxicam, por 21 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.....	78
Tabela 26 - Parâmetros hematológicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de meloxicam, aos 21 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.....	79
Tabela 27 - Parâmetros bioquímicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de meloxicam, por 42 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.....	81
Tabela 28 - Parâmetros hematológicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de meloxicam, aos 42 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.....	82
Tabela 29 - Tabela da intensidade das alterações histopatológicas observadas no fígado e rins das aves tratadas ou não com diferentes doses de ibuprofeno, salicilato de sódio e meloxicam durante 42 dias.....	84
Tabela 30 - Tabela da intensidade das alterações observadas no pró-ventrículo e ventrículo das aves tratadas ou não com diferentes doses de ibuprofeno, salicilato de sódio e meloxicam durante 42 dias.....	85

Tabela 31 - Tabela da intensidade das alterações histopatológicas observadas no inglúvio das aves tratadas ou não com diferentes doses de ibuprofeno, salicilato de sódio e meloxicam durante 42 dias.....	86
Tabela 32 - Tabela da intensidade das alterações histopatológicas observadas nos intestinos delgado e grosso das aves tratadas ou não com diferentes doses de ibuprofeno, salicilato de sódio e meloxicam durante 42 dias.....	87

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	22
2.1	Antimicrobianos como aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho (AAZMD).....	22
2.2	Resistência aos antimicrobianos	24
2.3	Alternativas ao uso dos AAZMD	26
2.3.1	<i>Probióticos.....</i>	27
2.3.2	<i>Prebióticos.....</i>	29
2.3.3	<i>Ácidos orgânicos</i>	30
2.3.4	<i>Óleos essenciais.....</i>	31
2.3.5	<i>Enzimas.....</i>	33
2.3.6	<i>Outras alternativas.....</i>	34
2.4	Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)	35
2.4.1	<i>Ibuprofeno</i>	36
2.4.2	<i>Salicilato de Sódio</i>	37
2.4.3	<i>Meloxicam</i>	38
3	OBJETIVO	39
4	MATERIAIS E MÉTODOS	40
4.1	Preparo das rações.....	40
4.1.1	<i>Rações-basais.....</i>	40
4.1.1.1	<i>Ibuprofeno</i>	40
4.1.1.2	<i>Salicilato de sódio.....</i>	41
4.1.1.3	<i>Meloxicam</i>	42
4.1.2	<i>Rações de crescimento e terminação.....</i>	42
4.1.2.1	<i>Ração contendo ibuprofeno.....</i>	43
4.1.2.2	<i>Ração contendo salicilato de sódio</i>	44
4.1.2.3	<i>Ração contendo meloxicam</i>	45
4.2	Aves.....	46
4.3	Instalações.....	46
4.4	Avaliação do peso e consumo de ração	48
4.5	Avaliação de parâmetros sanguíneos, bioquímica sérica e histologia	48

4.5.1	<i>Coleta</i>	48
4.5.2	<i>Hemograma</i>	48
4.5.3	<i>Parâmetros Bioquímicos</i>	49
4.5.4	<i>Parâmetros histológicos</i>	49
4.6	Delineamento Experimental	49
4.7	Análise estatística	50
5	RESULTADOS	51
5.1	Ibuprofeno	51
5.1.1	<i>Avaliação do peso, ganho de peso, consumo de ração e conversão alimentar</i>	51
5.1.2	<i>Parâmetros hematológicos e bioquímicos</i>	55
5.1.2.1	Hemograma completo e bioquímica sérica aos 21 dias	55
5.1.2.2	Hemograma completo e bioquímica sérica aos 42 dias	59
5.2	Salicilato de sódio	62
5.2.1	<i>Avaliação do peso, ganho de peso, consumo de ração e conversão alimentar</i>	62
5.2.2	<i>Parâmetros hematológicos e bioquímicos</i>	65
5.2.2.1	Hemograma completo e bioquímica sérica aos 21 dias	65
5.2.2.2	Hemograma completo e bioquímica sérica aos 42 dias	69
5.3	Meloxicam	72
5.3.1	<i>Avaliação do peso, ganho de peso, consumo de ração e conversão alimentar</i>	72
5.3.2	<i>Parâmetros hematológicos e bioquímicos</i>	76
5.3.2.1	Hemograma completo e bioquímica sérica aos 21 dias	76
5.3.2.2	Hemograma completo e bioquímica sérica aos 42 dias	80
5.4	Parâmetros histológicos das aves tratadas com os diferentes AINE por 42 dias	83
6	DISCUSSÃO	88
7	CONCLUSÃO	98
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99

1 INTRODUÇÃO

A avicultura, não apenas aquela desenvolvida no Brasil como em qualquer outro país produtor de frangos de corte no mundo, vem sofrendo uma pressão não somente de consumidores mais exigentes com a qualidade e sanidade dos produtos que adquirem, como principalmente de órgãos reguladores governamentais em saúde pública que observaram que a prática da administração de antimicrobianos (ATM) utilizados na produção animal como promotores de crescimento pode estar promovendo resistência bacteriana à diferentes ATM de uso humano (HUGHES; HERITAGE, 2004).

Promotores de crescimento são ATM utilizados na avicultura, que promovem aumento no ganho de peso (GP) das aves em torno de 2 a 4% e melhoria na conversão alimentar (CA) que gira entre 4 a 10%, o que reflete em ganhos consideráveis para o setor avícola e para a própria economia do país, uma vez que o Brasil está entre os maiores produtores de proteína animal no mundo (CRISTINA, 2005).

Vale ressaltar que as dosagens empregadas destes ATM são muito inferiores às terapêuticas, que são destinadas a tratar animais enfermos, ou as profiláticas, que tem como objetivo principal, diminuir a incidência de uma enfermidade de forma preventiva no rebanho. ATM utilizados como promotores de crescimento tem como objetivo único o de controlar o crescimento indesejado de populações microbianas no trato gastrointestinal (TGI) com características patogênicas e consequentemente reduzir a fixação das mesmas nas paredes das células epiteliais e liberação de toxinas no meio gástrico que possam levar ao desenvolvimento de uma resposta inflamatória com alterações morfológicas, como o espessamento e diminuição das vilosidades intestinais e com maior grau de descamação celular, o que resulta em menor absorção de nutrientes, alteração da osmolaridade intestinal e diarreia com consequência direta sobre o GP e a CA dos animais (PARKER; ARMSTRONG, 1987).

Apesar da melhora dos índices zootécnicos e retorno econômico importante ao produtor e ao país exportador; como dito anteriormente, as preocupações com a saúde pública são crescentes, isto devido à elevada ocorrência nas últimas décadas de resistência bacteriana e ao surgimento, em

hospitais, de bactérias super-resistentes não responsivas ao arsenal terapêutico existente (LANDERS et al., 2012). E apesar de muita controvérsia, o uso de promotores de crescimento em animais de produção tem sido apontado como uma das causas da transmissão de resistência entre cepas bacterianas de importância na saúde humana, sendo por esta razão seu uso praticamente banido de alguns países como aqueles da Comunidade Europeia, gerando desta forma, pressão sobre os países exportadores que vem buscando desenvolver novos métodos para a melhora no desempenho do plantel, como uso de prebióticos, probióticos, ácidos orgânicos (ANDREATTI-FILHO; SAMPAIO, 1999) e algumas tentativas com óleos e extratos vegetais, como *Aloe vera* (DARABIGHANE; NAHASHON, 2014).

Um dos aspectos que chama a atenção em relação ao uso de promotores de crescimento está no fato do mecanismo de ação de baixas concentrações dos mesmos não ser totalmente elucidado. O mais aceito, é que estes promotores de crescimento interfiram no metabolismo bacteriano, inibindo assim a aderência e redução na liberação de toxinas pelas bactérias patogênicas e consequentemente menor ativação da resposta imune e mitigação do processo inflamatório local e melhor absorção de nutrientes com menor gasto energético decorrente da resposta imune (WOLOWCZUK et al., 2008).

No entanto, há ainda relatos de que a administração de ATM em baixas concentrações por períodos prolongados promove efeito anti-inflamatório *per se* e melhora no quadro clínico de pacientes humanos (KOERNER et al., 2007; TAUBER; NAU, 2008), mesmo quando há ausência de patógenos no hospedeiro, como é o caso da administração de macrolídeos na terapia da bronquite difusa e na fibrose cística em humanos (ODA et al., 1994), doenças estas caracterizadas por intenso processo inflamatório, com infiltrado neutrofílico e presença de muco abundante, cuja administração de eritromicina em baixas doses, em pacientes não infectados, promove sobrevida de até 5 anos em 98% dos pacientes (AMSDEN, 2005).

Desta forma, é possível assumir que a diminuição do processo inflamatório por meio da diminuição de uma população bacteriana agressiva sobre o epitélio intestinal, ou decorrente de um possível mecanismo anti-inflamatório dos ATM *per se*, seja a responsável em promover melhor aporte de

nutrientes e otimização nos índices zootécnicos de produção. Somado a este fator, têm-se relatos de que o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE) pode promover melhoras no bem-estar de aves (BAERT, 2003).

Diferentemente do que ocorre com aves silvestres, sejam aquelas de cativeiro (santuários de recuperação), sejam aquelas tidas como “pets”, o uso de AINE é bastante limitado em aves comerciais para a terapêutica de processos inflamatórios. Porém, alguns estudos vêm mostrando que os AINE proporcionam efeitos benéficos sobre o plantel, como melhora dos sinais clínicos em frangos de corte com coccidiose (HORNOK et al., 1999; ALLEN, 2000; CRISTOFOL et al., 2000; VERMEULEN, 2001); redução na ascite em frangos quando tratado com ácido acetilsalicílico (AAS) (PROUDFOOT; HULAN, 1983; BOULIANNE; HUNTER, 1990; BALOG et al., 2000); melhor taxa de sobrevivência sob estresse térmico (OLIVER; BIRRENKOTT, 1982). Para alterações locomotoras, muito comuns em frangos de corte, o uso do carprofeno mostrou-se eficaz, melhorando o desempenho das aves (MCGEOWN et al., 1999) e ainda, Thomas et al. (1966) verificaram que o tratamento de galinhas poedeiras com o AAS promovia melhora na qualidade do ovo e maior eficiência alimentar das mesmas.

Isso posto, é possível levantar a hipótese de que o uso de AINE, em doses adequadas e não tóxicas, pode promover em frangos de corte, não apenas um melhor bem-estar animal, como anteriormente citado, como também, uma diminuição no processo inflamatório do TGI gerado pela presença da própria microbiota das aves.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Antimicrobianos como aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho (AAZMD)

É inegável que a descoberta dos ATM foi um marco para o avanço da medicina, vindo a salvar muitas vidas, não só de pessoas como também de animais. Em 1928, Alexander Fleming em seus estudos com ATM descobriu a penicilina, a partir de observações de colônias de mofo contaminante que inibiam o crescimento de estafilococos. Este achado foi desprezado por algum tempo por seus colegas e pesquisadores. Posteriormente, com o decorrer da II Guerra Mundial, Ernst Chain e Howard Florey retomaram estudos com a penicilina, além de testes clínicos (JONES; RICKE, 2003). Com a sua descoberta, houve aumento da expectativa de vida, redução na mortalidade causada por infecções, prevenção de doenças infecciosas, melhor qualidade de vida para pacientes imunossuprimidos, ou ainda, que passaram por cirurgias ou transplante de órgão (GOULD; BAL, 2013; VENTOLA, 2015).

O uso de ATM como melhoradores de desempenho é datado de meados de 1940. A descoberta se deu durante estudos que buscavam fontes de alimento com conteúdo de vitamina B-12, a qual se acreditava promover crescimento em animais de produção. Sabia-se que culturas de *Streptomyces aureofaciens* continham grandes quantidades dessa vitamina. Assim, durante estes estudos, foram adicionados à dieta de galinhas, micélios secos de *S. aureofaciens*, o qual, além da presença da vitamina supracitada, possuía também resíduos do metabólito secundário: clortetraciclina. De fato, foi observado uma promoção de crescimento nessas aves, contudo, a principal causa do crescimento não foi devido à presença da vitamina B-12, mas sim a presença de baixas concentrações deste ATM (AMINOV, 2017). Em seguida, estudos de Moore et al. (1946) e Jukes et al. (1950) evidenciaram os benefícios do uso de AAZMD na produção de aves e suínos. Em 1951 o uso dos AAZMD na alimentação de animais de produção, sem prescrição veterinária, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) (DUPONT; STEELE, 1987; JONES; RICKE, 2003). Posteriormente, o uso dos AAZMD aumentou em torno de 10 a 20 vezes (BROWN et al., 2017).

Os ATM podem ser utilizados de quatro maneiras na medicina veterinária, a saber: 1) uso terapêutico, administrado ao animal que apresenta doença infecciosa ou com o intuito de controlar a infecção; 2) profilático, o qual é utilizado de forma preventiva; 3) metafilático, quando parte de um rebanho já possui determinada doença infecciosa e utiliza-se os ATM no restante dos animais, com a finalidade de prevenir que a doença se dissemine por todo o grupo (neste caso as doses e período de tratamento são os mesmos daqueles de uso terapêutico) e, 4) AAZMD, utilizados em doses menores que as terapêuticas (5 a 10% da que seria usada na terapia) e por longos períodos, com a finalidade de promover melhora no GP e na CA e também diminuir a mortalidade de animais de produção (SPINOSA; TÁRRAGA, 2011).

Os efeitos benéficos dos ATM sobre a produção animal, com aumento no crescimento e melhora na CA, principalmente de bovinos, aves e suínos, têm sido reportados há décadas (JUKES; FRANKLIN; STOKSTAD, 1950; SALINAS-CHAVIRA et al., 2009); porém, mesmo que empregados com sucesso e há muito tempo, ainda não se sabe ao certo por qual mecanismo de ação os AAZMD atuam. Muitas são as teorias, porém a mais aceita é que interfiram no metabolismo bacteriano, inibindo assim a aderência e redução na liberação de toxinas pelas bactérias patogênicas e consequentemente menor elicitacão de uma resposta imune e mitigacão do processo inflamatório local, com consequente melhora na absorçãõ de nutrientes, e menor gasto energético decorrente do desenvolvimento de uma resposta imune (WOLOWCZUK et al., 2008). Há ainda outras hipóteses pelos quais os AAZMD atuam, tais como: a proteçãõ de nutrientes da destruiçãõ bacteriana da flora intestinal; melhora na absorçãõ de nutrientes por causarem adelgaçamento das vilosidades do intestino delgado, facilitando a absorçãõ dos mesmos, e reduçãõ na incidência de infecções intestinais subclínicas (FEIGHNER; DASHKEVICZ, 1987). Essas hipóteses fundamentam-se em estudo de Coates et al. (1963), o qual verificou que, quando adicionado penicilina nas rações de frangos, houve crescimento destes comparados ao controle; contudo, quando adicionado penicilina na alimentaçãõ de frangos isolados, denominados “germ-free”, não foi observado crescimento desses animais.

Apesar dos avanços da medicina humana e veterinária e, também, dos ganhos econômicos, assim como a melhora no bem-estar e sanidade com o

uso dos ATM na produção animal, um dos maiores problemas sanitários e de preocupação mundial é a transmissão de cepas resistentes aos homens.

2.2 Resistência aos antimicrobianos

A história da resistência aos ATM é tão antiga quanto o emprego desta classe de medicamentos. O uso terapêutico/clínico da penicilina, primeiro ATM descoberto, é datado em 1941, e há relatos de resistência, logo após, em 1942 (LANDECKER, 2016).

O uso indiscriminado e indevido dos ATM, desde a sua descoberta, resultou na seleção de microrganismos resistentes a estes medicamentos, levando a uma preocupação mundial a esse respeito. Segundo alguns estudos epidemiológicos, a relação entre o consumo dos ATM e o aparecimento e difusão de bactérias resistentes é diretamente proporcional (VENTOLA, 2015).

Um dos primeiros estudos a reportar a ocorrência de cepas resistentes em animais de produção foi realizado por Starr e Reynolds (1951). Neste estudo, após fornecer dietas suplementadas com a estreptomicina, foi realizado o abate dos animais e feita coleta de porções do intestino, com a finalidade de verificar o surgimento de coliformes resistentes ao fármaco. De fato, os pesquisadores, observaram a presença de cepas resistentes nas fezes das aves.

Embora estudos, como o citado, já demonstrassem preocupações quanto ao surgimento de cepas resistentes nos animais de produção, somente na década de 1960 que surgiram as primeiras discussões sobre a transmissão de resistência aos ATM de cepas de animais de produção para seres humanos, cujo mecanismo de resistência poderia estar associado ao uso de doses subterapêuticas de ATM (BUTAYE; DEVRIESE; HAESEBROUCK, 2003). A este respeito, foi publicado no Reino Unido o “Relatório de Swann”, que regulamentava, já naquela época, o uso dos AAZMD. Entre as orientações contidas no relatório, estava a preferência pelo uso dos ATM que não fossem de uso terapêutico humano ou animal. Esse relatório serviu como suporte para a legislação europeia na Diretiva 70/524, a qual estabelecia uma lista com os aditivos permitidos para uso veterinário, juntamente com suas doses máximas e mínimas, além de período de carência antes do abate e em quais espécies

animais seu uso seria permitido (BUTAYE; DEVRIESE; HAESEBROUCK, 2003). Após discussões a este respeito, a Dinamarca, em 1996, restringiu o uso dos AAZMD, e em 2006 os demais países da União Europeia adotaram tal medida, com base no Regulamento 1831/2003, o qual suprimia o uso dessas substâncias do Registro Comunitário (CASTANON, 2007).

Em consonância, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou várias estratégias para combater e conter o aparecimento de bactérias resistentes. Entre elas, está o Plano de Ação Global (*GAP – Global Action Plan*) sobre Resistência Antimicrobiana adotado pela Assembleia Mundial da Saúde, realizada em 2015 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015), que tem entre seus objetivos conscientizar e melhorar a compreensão sobre a resistência antimicrobiana; otimizar o uso dos ATM na medicina humana e veterinária e, por fim, reduzir a ocorrência de infecções por meio de ações eficazes de saneamento básica, higiene e prevenção.

O mecanismo de resistência aos ATM depende de uma diversidade de mecanismos moleculares, alguns deles compreendem a produção de enzimas bacterianas que modificam os ATM, a diminuição da permeabilidade ao fármaco, mudanças no alvo do ATM, etc. (WRIGHT, 2016). Os microrganismos podem ainda possuir mecanismos de resistência que são inerentes ou adquiridos. O primeiro caso, as bactérias possuem habilidades intrínsecas para resistir a ação dos ATM, decorrentes de características funcionais ou estruturais próprias. Quando adquirem resistência aos ATM, pode ocorrer por meio de mutações genéticas e por transmissão horizontal de genes (BLAIR et al., 2015). Assim, as bactérias podem resistir aos ATM por meio de mutações cromossômicas, ou pela expressão indutiva de um gene cromossômico, ou por mecanismos de troca de material genético conhecidos como transdução, transformação ou conjugação por plasmídeos. A transformação ocorre pela troca de DNA; a transdução se dá por meio de um bacteriófago viral e a conjugação por plasmídeos ocorre com DNA extracromossômico; neste caso as bactérias podem, ainda, possuir transposons (segmentos de DNA saltadores), que têm como habilidade inserir plasmídeos ou cromossomos transmissíveis, entre bactérias (NEU, 1992). A difusão da resistência aos ATM pode acontecer entre bactérias gram-positivas e de gram-positivas para gram-negativas, sendo a transmissão inversa ocasional (NEU, 1992).

Sugere-se, atualmente, que a resistência possa ocorrer por meio da cadeia alimentar, diretamente do contato entre humanos e animais ou, ainda, de fontes do meio ambiente compartilhadas entre humanos e animais (LANDERS et al., 2012; TANG et al., 2017). Embora não seja comprovado cientificamente que os AAZMD contribuam com o surgimento de resistência aos ATM de uso humano, alguns estudos têm demonstrado a relação entre ambos. Uma revisão realizada por Tang et al. (2017) revelou que as ações que restringem o uso dos AAZMD na produção animal diminuíram em 39% a ocorrência de bactérias resistentes aos ATM nesses animais. A OMS recomenda vigorosamente a retirada dos AAZMD da produção animal por agricultores e indústrias alimentícias. Em adição, alerta que o uso indevido e excessivo dos ATM está favorecendo o surgimento de bactérias resistentes e não responsivas aos tratamentos disponíveis no mercado (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

2.3 Alternativas ao uso dos AAZMD

Com a retirada dos AAZMD pelos países da União Europeia, pode-se verificar como resultado o menor desempenho dos animais de produção, um aumento significativo na utilização dos ATM, porém agora para finalidades terapêuticas nos animais, elevando assim, os custos do setor pecuário, com grandes perdas econômicas ao produtor (CASEWELL et al., 2003; HAYES; JENSEN; BACKSTROM, 2003). Deste modo, deu-se a necessidade de desenvolver, com certa urgência, alternativas que melhorem o desempenho dos animais, à semelhança dos AAZMD, com o objetivo de minimizar essas perdas econômicas. Lembrando que alternativas ideais são aquelas que resultem nos mesmos efeitos benéficos dos AAZMD, com diminuição de infecções, melhora na saúde dos animais e, ainda, otimização dos índices de desempenho zootécnico.

Vale lembrar que os aditivos são definidos como “substância intencionalmente adicionada ao alimento, com a finalidade de conservar, intensificar ou modificar suas propriedades, desde que não prejudique seu valor nutritivo, como os antibióticos, corantes, conservadores, antioxidantes e

outros”, segundo o decreto de lei nº. 76.986, de 6 de janeiro de 1976 (BRASIL, 1976).

Os aditivos utilizados na avicultura auxiliam a manter a integridade intestinal, essencial para o melhor desenvolvimento e CA desses animais. Estudos sugerem que os animais gastam cerca de 20% da energia bruta consumível para manter o epitélio intestinal. Dessa forma, a utilização de substâncias que auxiliem na higidez e balanço da microbiota intestinal, ao longo do ciclo produtivo, é de suma importância (MCBRIDE; KELLY, 1990; BOLELI; MAIORKA; MACARI, 2002).

Assim, muitos estudos têm sido conduzidos para avaliar possíveis substitutos aos AAZMD. Algumas das alternativas, que não são utilizadas na terapia, incluem o uso de probióticos, prebióticos, ácidos orgânicos, óleos essenciais, enzimas e imunostimulantes.

2.3.1 *Probióticos*

Os probióticos foram descobertos em meados do século XIX, e nada mais são que bactérias sem potencial infeccioso que tem como objetivo melhorar o papel da flora intestinal dos indivíduos. Foi proposto que bactérias não-patogênicas poderiam ser utilizadas para o controle das bactérias patogênicas (FERREIRA; PIZARRO; LEME, 2011). Contudo, o termo probiótico foi empregado pela primeira vez, apenas em 1965, por Lilly e Stillwell, para designar substâncias secretadas por microrganismos e as quais estimulam o crescimento de outros microrganismos. Desde então, o termo já foi redefinido algumas vezes. A última definição do termo é: “microrganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas conferem um benefício à saúde do hospedeiro” (GUARNER; SCHAAFSMA, 1998). Contudo, o termo nem sempre é empregado de maneira correta. A pedido da Argentina, em 2001, o Painel de Especialistas encomendado pela FAO/WHO (*Food and Agriculture Organization / World Health Organization*) esclareceu sobre o uso do termo probiótico (REID, 2016).

Muitos são os efeitos benéficos e os mecanismos de ação pelos quais agem os probióticos. Alguns modos de ação sugeridos são: 1) melhora na resposta da barreira intestinal, sobre a qual os probióticos podem induzir a

produção de algumas citocinas que agem sobre os mecanismos de inibição da apoptose celular ou, ainda, em sua regeneração e agir sobre citocinas inflamatórias; 2) inibição do crescimento de microrganismos, seja pela habilidade de diminuir o pH do lúmen intestinal, por secretar proteínas que possuem propriedades bactericidas ou por impossibilitar a adesão dos microrganismos às células epiteliais; 3) atuar na imunidade intestinal inespecífica, por meio da interação (dos probióticos) com as células epiteliais intestinais da mucosa; 4) interferir na adesão bacteriana, impedindo a invasão de bactérias patogênicas; 5) competir com alguns agentes patogênicos pelos nutrientes disponíveis no intestino (FERREIRA; PIZARRO; LEME, 2011).

Foi verificado que o uso de cepas bacterianas múltiplas é mais eficaz do que quando utilizado apenas um tipo, observando um efeito sinérgico entre elas (SANDERS; HUIS, 1999; TIMMERMAN et al., 2004; ADHIKARI; KIM, 2017). Em animais monogástricos, os probióticos que são comumente empregados são bactérias, como *Lactobacillus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pediococcus spp.* e *Bacillus spp.*, e leveduras, como por exemplo *Saccharomyces boulardii* (CHAUCHEYRAS-DURAND; DURAND, 2009).

Na pecuária, os probióticos têm grande potencial como alternativa aos AAZMD. São seguros e aumentam a eficácia sobre o crescimento animal, com bons resultados no GP e na CA, além de melhorias sobre leite e ovos. Ainda, proporcionam controle de patógenos, como por exemplo *Salmonella spp.* e *Campylobacter sp.*, que podem levar à toxinfecção de origem alimentar ao ser humano (FERREIRA; PIZARRO; LEME, 2011).

Em aves, alguns estudos mostraram benefícios sobre os índices zootécnicos, melhora no desenvolvimento dos animais, além de aumento do comprimento das vilosidades e na profundidade de cripta intestinais (SAMLII et al., 2007; LEE et al., 2010, 2011; KIM et al., 2012; SEN et al., 2012). Em adição, outros estudos também mostraram os benefícios dos probióticos sobre o sistema imune de frangos de corte, demonstrado pelo aumento dos níveis de globulina sérica/plasmática, dos títulos de anticorpos a patógenos e alterações nos números de células imunológicas (NAYEBPOR; FARHOMAND; HASHEMI, 2007; APATA, 2007; LEE et al., 2011; BAI et al., 2013; SALIM et al., 2013; AHMED et al., 2014; GADDE et al., 2017). Foi verificado, ainda, aumento da produção de ovos, diminuição da mortalidade, melhor rendimento de carcaça e

qualidade da carne em frangos de corte, redução na incidência de *Salmonella* e diminuição de lesões intestinais causadas por *Eimeria* e *Salmonella* (ADHIKARI; KIM, 2017).

Apesar de alguns estudos evidenciarem benefícios da adição dos probióticos como aditivos, há estudos que revelaram resultados contraditórios. Watkins e Kratzer (1984) não observaram melhorias significantes entre grupos de frangos que receberam *Lactobacillus* na água de bebida e aqueles do grupo controle, quando foram analisados peso de vísceras, pH da superfície duodenal e peso corporal das aves. De forma semelhante, estudos de Maiolino et al. (1992) não relataram melhoras no peso corporal de frangos que receberam *L. acidophilus* e *S. faecium*, pelo período de 8 a 60 dias, contidos nas rações. Ainda, em revisão realizada por Barrow (1992) foi observado que há poucas comprovações da eficácia e dos efeitos benéficos dos probióticos em aves. Essas contradições podem ainda estar relacionadas a diferentes doses e concentrações empregadas, tipos e formas de cepas utilizadas, além das diferenças no delineamento experimental de cada estudo (BARROW, 1992; JIN et al., 1997).

2.3.2 Prebióticos

Os prebióticos, assim como os probióticos, têm sido sugeridos como potencial alternativa aos AAZMD. Os prebióticos são macromoléculas, em sua maioria carboidratos, sintetizados por microrganismos ou extraídos de plantas (GADDE et al., 2017). Estão incluídos como prebióticos açúcares, fibra, álcoois de açúcares e oligossacarídeos (JUNQUEIRA; DUARTE, 2005). Algumas de suas funções são: regular o balanço nitrogenado no lúmen intestinal, enterotropismo do cólon, manter o equilíbrio hidroiônico do intestino e aumentar a biodisponibilidade de alguns minerais (FERREIRA; PIZARRO; LEME, 2011).

São definidos como “ingredientes para rações não digestíveis que afetam benéficamente o hospedeiro estimulando seletivamente o crescimento e/ou atividade de um ou um número limitado de bactérias no intestino” (GIBSON; ROBERFROID, 1995). Para um ingrediente ser enquadrado como prebiótico ele deve apresentar características como não ser hidrolisado ou absorvido pela primeira porção do TGI, ser resistente ao pH ácido, ser um

substrato seletivo para uma ou um grupo de bactérias comensais benéficas no cólon, favorecer o crescimento de bactérias benéficas e ter aptidão para tornar a flora do cólon mais saudável e modular o sistema imunológico do hospedeiro (FERREIRA; PIZARRO; LEME, 2011; PATTERSON; BURKHOLDER, 2003).

Os principais prebióticos estudados são os oligossacarídeos, como os fruto-oligossacarídeos (FOS), mananoligossacarídeos (MOS) e glucoligossacarídeos (GOS). São responsáveis por estimular as bifidobactérias, mais que outras bactérias intestinais (FERREIRA; PIZARRO; LEME, 2011).

Em aves, estudos têm sido realizados para verificar os benefícios sobre a produção quando adicionado prebióticos na dieta. Uma revisão realizada por Adhikari e Kim (2017) cita os efeitos do uso de prebióticos nas dietas de aves, principalmente FOS, MOS e inulina, evidenciando aumento de *Lactobacillus* e *Bifidobactéria* (bactérias benéficas) na flora, diminuição de bactéria patogênica *E. coli* e redução de infecção por *Salmonella*, melhora no GP, CA e rendimento de carcaça, aumento das vilosidades e profundidade de cripta e aumento da imunidade intestinal. Contudo, alguns estudos mostraram resultados discrepantes. Juśkiewicz et al. (2006) relataram que perus alimentados com FOS, durante oito semanas, não apresentaram alterações benéficas sobre o desempenho ou produtividade. Da mesma forma, Stanczuk et al. (2005) não observaram diferenças no GP e na CA de perus alimentados com concentrações de 0,1% ou 0,4% de inulina e MOS, também durante oito semanas. Biggs, Parsons e Fahey (2007) e Jung et al. (2008) também relataram não haver diferenças no GP, CA e CR em frangos de corte quando suplementados com diferentes prebióticos. Embora alguns estudos tenham reportado os benefícios do uso dos prebióticos, e levando em consideração que sua utilização como aditivo na avicultura é recente, muito tem-se a investigar sobre a eficácia dos prebióticos (YANG et al., 2009; GAGGIÀ; MATTARELLI; BIAVATI, 2010).

2.3.3 Ácidos orgânicos

Os ácidos orgânicos são encontrados em abundância na natureza e também são obtidos por meio da fermentação de carboidratos. Eles podem

estar na forma de sais e, assim, são facilmente adicionados na alimentação ou na água de bebida dos animais (VAN DER WIELEN et al., 2000). Em adição, a União Europeia permite seu uso, e de seus sais na dieta de aves, por ser uma alternativa segura (ADIL et al., 2010).

Entre os ácidos orgânicos, os quais possuem em sua estrutura o ácido carboxílico, estão os ácidos: propiônico, fórmico, láctico, cítrico, fumárico, butírico e sórbico, além de seus sais, que são utilizados e estudados como aditivos alimentares para os animais (HUYGHEBAERT; DUCATELLE; VAN IMMERSEEL, 2011; KHAN; IQBAL, 2016). Estudos têm evidenciado que os ácidos de cadeia curta estão relacionados com atividade antimicrobiana (SHAHIDI; MAZIAR; DELARAM, 2014). Ainda, esses efeitos como ATM podem diferir conforme o pKa do ácido, da estrutura química, do peso molecular, da natureza do microrganismo, da espécie animal e da concentração inibitória mínima (PATTEN; WALDROUP, 1988; THOMPSON; HINTON, 1997; HUYGHEBAERT; DUCATELLE; VAN IMMERSEEL, 2011).

As infecções que são comuns na avicultura são por *Salmonella*, *Campylobacter* e *Escherichia coli* e sugere-se que podem ser amenizadas com a adição de ácidos orgânicos na dieta dos animais (VAN IMMERSEEL et al., 2006; NASERI; RAHIMI; KHAKI, 2012). Contudo, seus efeitos benéficos em aves podem ser variáveis, principalmente os ácidos de cadeia curta, em razão de suas características físico-químicas, potencial tampão dos ingredientes que levam a mudanças no pH do TGI e, por consequência, na microbiota intestinal do hospedeiro (DIBNER; BUTTIN, 2002; RICKE, 2003).

2.3.4 Óleos essenciais

Os óleos essenciais (OE), também conhecidos como voláteis ou etéreos, são derivados de partes de vegetais como caule, raízes e folhas. São compostos lipofílicos e os métodos de extração mais comumente empregado são a destilação a vapor ou a álcool e por extração a frio (VAN DE BRAAK; LEIJTEN, 1999; WINDISCH et al., 2008). Alguns estudos têm demonstrado que os OE possuem atividades antimicrobianas, antifúngicas, antiparasitárias, antioxidantes e anti-inflamatórias (ZHANG et al., 2013; KRISHAN; NARANG, 2014; GADDE et al., 2017).

Apesar de conhecidas algumas de suas atividades benéficas, ainda não é bem elucidado como os OE atuam (BRENES; ROURA, 2010). Tem sido verificado que a inclusão de OE na dieta modifica e estabiliza a microbiota intestinal e minimiza a produção de metabólitos tóxicos oriundos das bactérias patogênicas residentes no intestino, reduzindo assim o estresse imunológico (TIIHONEN et al., 2010; VIVEROS et al., 2011; ZHANG et al., 2013; GADDE et al., 2017).

Os resultados obtidos da introdução de OE na dieta de aves de produção são controversos. Alguns estudos relataram que o uso dos OE obtidos de orégano, timol, cinamaldeído, alho em pó, pimenta e mistura comercial contendo o timol, na dieta de frangos de corte, não promoveu diferenças no GP e na CA destes animais (BOTSOGLOU et al., 2002; LEE et al., 2003; HERNANDEZ et al., 2004; JANG et al., 2007; BRENES; ROURA, 2010). Entretanto, foram observados efeitos positivos nos parâmetros de desempenho relatados por Windisch et al. (2008) e, ainda, outros estudos demonstraram, além da melhora no desempenho, melhor rendimento de carcaça (BASSETT, 2000; LANGHOUT, 2000; KAMEL, 2001; BRENES; ROURA, 2010). Ainda, a União Europeia aprovou o uso de uma mistura comercial de fitonutrientes, como primeiro aditivo de origem vegetal, como melhorador de desempenho em frangos de corte. Essa mistura é composta por cinamaldeído, carvacrol e oleoresina de *capsicum*. Alguns estudos, com o objetivo de verificar o desempenho dos animais quando fornecido a mistura na dieta, demonstraram aumento do GP, diminuição na taxa de CA e da mortalidade (BRAVO; IONESCU, 2008; BRAVO; PIRGOZLIEV; ROSE, 2014; KARADAS et al., 2014; PIRGOZLIEV et al., 2015; GADDE et al., 2017).

Porém, sabe-se que os métodos de extração empregados, a forma de incorporação na dieta, a parte da planta que foi utilizada para extração e as condições ambientais são alguns dos fatores que levam a diferenças na composição química dos OE e, portanto, mudanças nas respostas das aves e nos resultados de estudos *in vivo* (MÁTHÉ, 2009; BRENES; ROURA, 2010).

2.3.5 Enzimas

As enzimas estão presentes no organismo, atuando como catalisadores de reações químicas (CHAMPE; HARVERY, 1989; THACKER, 2013). Assim, seu emprego na produção visa melhorar o desempenho, aumentando o GP e a CA. Elas são utilizadas para auxiliar as enzimas endógenas, ou seja, aquelas já presentes no organismo, otimizando o processo de digestão (por exemplo, as fitases, amilases e proteases) ou na adição de enzimas exógenas, que não estão presentes naturalmente no organismo (β -glucanases, α -galactosidases e pentosanas) (CAMPESTRINI; SILVA; APPELT, 2005). Assim, as enzimas fornecidas na dieta atuam melhorando a digestão e absorção de nutrientes, por meio da quebra de moléculas, não dispondo, diretamente, de função nutricional. Também é atribuído a estas enzimas exógenas a ação sobre fatores antinutricionais que estão presentes, geralmente, em alimentos de origem vegetal, como o ácido fítico, carboidratos complexos da parede celular e polissacarídeos não amiláceos (GADDE et al., 2017).

O primeiro estudo a verificar o desempenho de aves quando adicionado enzimas na ração foi em 1926, por Clickner e Follwell. Contudo, mesmo tendo resultados positivos sobre o desempenho das aves, poucos estudos foram conduzidos após anos. Recentemente, com a retirada dos ATM, tem-se expandido seu uso.

Os mecanismos de ação por qual atuam estas enzimas incluem a diminuição da viscosidade do TGI e inativação de fatores antinutricionais; redução do gasto energético do TGI para reter nutrientes; aumento da solubilidade de polissacarídeos não amiláceos não-solúveis e promoção da fermentação fecal e melhorar absorção e digestão de nutrientes (BEDFORD; SCHULZE, 1998; CHOCT, 2009; KIARIE; ROMERO; NYACHOTI, 2013).

As enzimas também têm sido empregadas com o propósito de diminuir danos ao meio ambiente devido aos produtos de excretas de animais monogástricos (CHOCT, 2006). As fitases, por exemplo, além de utilizadas para melhorar o desempenho dos animais, são utilizadas para reduzir a poluição do meio ambiente por excesso de fósforo oriundo da excreção de suínos e aves (BEDFORD, 2010). Outros benefícios das enzimas são melhorar o bem-estar dos animais, por possivelmente reduzir o número de bactérias

patogênicas no TGI, como *C. perfringens*, e melhorar a precisão e flexibilidade das formulações de menor custo (CHOCT, 2006; KIARIE; ROMERO; NYACHOTI, 2013).

2.3.6 Outras alternativas

Muitas outras alternativas têm sido pesquisadas com o intuito de mimetizar os AAZMD. Entre elas incluem pesquisas com óleos aromáticos, substâncias imunoestimulantes, fitoterápicos, peptídeos ATM, simbióticos, entre outros.

Os simbióticos são combinações entre os prebióticos e probióticos, com ação sinérgica entre eles (ALLOUI; SZCZUREK; SWIATKIEWICZ, 2013). Estudos demonstraram melhoras no GP, CA e rendimento de carcaça (AWAD et al., 2009; ROSHANFEKR; MAMOOEE, 2009; MOHNL et al., 2007). Outros estudos mostram os efeitos da adição de anticorpos de gema de ovo hiperimune (IgY) em aves de capoeira, mostrando melhoria no crescimento e na eficiência alimentar (COOK, 2004). Os peptídeos ATM possuem propriedades germicidas, e têm sido estudados com o intuito de prevenir infecções causadas por patógenos, no entanto, além destes efeitos, também foram verificados efeitos sobre o crescimento de forma positiva (WEN; HE, 2012; CHOI et al., 2013). Há sugestões de que óleos aromáticos de plantas possam otimizar a saúde do TGI, melhorando os resultados sobre o desempenho de animais monogástricos (VERSTEGEN; WILLIAMS, 2002). Alguns exemplos são anis, alecrim, pimenta, aipo, etc. Ainda, fitoterápicos têm sido estudados como possíveis alternativas para melhorar o desempenho dos animais, devido a seus efeitos antifúngicos e antioxidantes (VERSTEGEN; WILLIAMS, 2002), além de promover melhorias na saúde do TGI.

Apesar do uso destas metodologias alternativas com objetivo de melhorar o desempenho de animais de produção, os resultados referentes a estudos com estes compostos são muitas vezes conflitantes, com resultados não replicáveis em outros laboratórios e aquém daqueles obtidos com os ATM; tanto o é que vários são os estudos que buscam novos produtos para suprir a substituição dos ATM na produção animal, visando assim, melhorar o custo de

produção. Isto posto, e conforme anteriormente citado, este trabalho visará averiguar a possibilidade do uso de AINE como possíveis substitutos aos ATM.

2.4 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)

Os AINE são amplamente empregados tanto na medicina humana quanto na veterinária. São fármacos que possuem propriedades analgésicas e antitérmicas e levam à diminuição de processos inflamatórios. Quando comparados aos anti-inflamatórios esteroidais (também conhecidos como corticosteroides) são menos potentes, contudo não apresentam efeitos de imunossupressão, e apresentam menores efeitos colaterais (XAVIER; MARUO; SPINOSA, 2008; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

O mecanismo de ação dos AINE é inibir as enzimas ciclo-oxigenases (COX) que são responsáveis pela degradação do ácido araquidônico, e na consequente formação de mediadores que agem nos processos inflamatórios, como as prostaglandinas (PG), prostaciclina e tromboxanos. As PG estão envolvidas nas reações inflamatórias e da resposta imune (ROBERTS; MORROW, 2003; HORNOK et al., 1999).

As enzimas COX possuem ao menos duas isoformas: COX-1 e COX-2. A COX-1 é a forma constitutiva da COX encontrada em plaquetas, células endoteliais vasculares, estômago e rins, e está envolvida na proteção da parede do estômago (PG E2), agregação plaquetária (tromboxano A2) e função renal (PG I2). Já a COX-2 é a forma induzida da COX, a qual é sintetizada na presença de inflamação, mas pode também ser encontrada em tecidos cerebrais e renais, na ausência de inflamação. Os AINE inibem a COX-1 e COX-2 em diferentes graus, assim como os efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos variam grandemente, levando a mudanças no perfil de segurança de cada AINE. Os AINE, em sua maioria, atuam inibindo não seletivamente as duas isoformas da COX. Este é um dos fatores que levam aos efeitos colaterais indesejados desta classe de fármacos, que são a ocorrência de gastrites e úlceras pépticas, erosões do TGI e possíveis lesões renais (XAVIER; MARUO; SPINOSA, 2008).

Em aves, o conhecimento básico sobre o processo inflamatório, bem como o efeito dos AINE nestes animais, é ainda muito parco. Até o momento,

estudos de farmacocinética dos diversos anti-inflamatórios em aves são escassos, sendo o seu uso, de maneira geral, de caráter empírico (BAERT, 2003). Entretanto, há um vasto potencial para sua aplicabilidade, não somente na terapêutica, como também em situações diversas e que, de forma totalmente empírica, já vêm sendo usado em aves de produção nas infecções por *Coccidia* e bacterianas, nas afecções do trato respiratório, para prevenção de morte súbita, em ascites, em distúrbios de locomoção, bem como na melhoria do bem-estar animal e conseqüentemente melhora na qualidade do ovo e como promotor de crescimento (BAERT, 2003).

2.4.1 *Ibuprofeno*

O ibuprofeno (IBF) é um AINE derivado do ácido propiônico que age inibindo não seletivamente tanto as enzimas COX-1 quanto as COX-2. Ele é comumente utilizado na terapêutica em humanos, em distúrbios musculoesqueléticos, tratamento de artrite reumatoide e osteoartrite (ROBERTS; MORROW, 2003). Entretanto, tem seu uso limitado na medicina veterinária (BAERT, 2003), por não possuir uma grande margem de segurança, somado ao longo tempo de meia-vida, recomendando-se assim, não ser utilizado na terapêutica de animais domésticos (KORE, 1990; XAVIER; MARUO; SPINOSA, 2008).

Os estudos de farmacocinética do IBF em frangos de corte foram realizados por Roder et al. (1996) e por Vermeulen e Remon (2001). Vermeulen et al. (2004) ainda verificaram os efeitos do fármaco em relação a coccidiose. Neste experimento, foi observado que a administração por via oral de 100 mg/kg de IBF levou a redução nos índices de lesões por coccidiose e de oocistos de *Eimeria*, contudo não houve melhora na esporulação e infectividade de oocistos. Nenhum outro estudo foi realizado até o presente momento sobre seus efeitos de desempenho e possível melhora no bem-estar de aves de produção.

2.4.2 *Salicilato de Sódio*

O salicilato de sódio (SS) é um sal que pertence à classe dos salicilatos. Porém, a forma química mais comumente empregada e utilizada como medicamento anti-inflamatório é o ácido acetilsalicílico (AAS). Este foi o primeiro AINE estudado e descoberto por meio de suas propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas oriundas da casca do salgueiro. Sua estrutura possui o grupo químico acetil que se liga quimicamente às enzimas COX de modo irreversível, impedindo a conversão do ácido araquidônico em PG. Já o SS, apesar de apresentar potencial anti-inflamatório, não possui esse grupo químico em sua estrutura, ou seja, não se liga de modo irreversível à COX (ROTH; SIOK, 1978; AMANN; PESKAR, 2002). O AAS inibe, preferencialmente, a COX-1, enquanto que o SS não é seletivo para COX-1 ou COX-2 (Poźniak et al., 2012). Contudo, outros estudos (TEGEDER; PFEILSCHIFTER; GEISLINGER, 2001; D'ACQUISTO; MAY; GHOSH, 2002) sugerem que os salicilatos sejam ineficientes como inibidores diretos das COX, sendo seus efeitos anti-inflamatórios alcançados por meio da inibição do fator de transcrição nuclear κB (NF- κB). Ainda, em revisão realizada por Amann e Peskar (2002) é relatado que o mecanismo de ação e os efeitos anti-inflamatórios tanto do AAS quanto do SS, ainda não estão bem definidos e são, muitas vezes, conflitantes; podem estar relacionados à mecanismos de sinalização intracelular envolvendo alvos como quinases, NF- κB ou proteína ativadora 1 (AP-1).

Na avicultura, o AAS e o SS são os AINE mais utilizados por suas bem estabelecidas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas (BAERT; DE BACKER, 2003). Há muitos estudos que visam a eficácia dos salicilatos no tratamento de inflamações em aves (BAERT, 2003; HOCKING; ROBERTSON; GENTLE, 2005).

A farmacocinética e farmacodinâmica do SS já foram estudadas em frangos de corte por Baert, Schelkens e De Backer (2004), assim como a disposição do fármaco no organismo de frangos de corte (BAERT; DE BACKER, 2002).

2.4.3 Meloxicam

O meloxicam é um AINE derivado dos ácidos enólicos, que age preferencialmente sobre as COX-2 e, por esta razão, tem sido bem tolerado com relação aos efeitos colaterais no TGI (NOBLE; BALFOUR, 1996; HAWKEY et al., 1998). Foi desenvolvido inicialmente para o tratamento de osteoartrite e artrite reumatoide em humanos (NOBLE; BALFOUR, 1996).

Em aves, poucos foram os estudos conduzidos utilizando o MLX. Há alguns estudos mostrando seus efeitos anti-inflamatórios e analgésicos (DESMARCHELIER et al., 2012), assim como seus efeitos adversos ou colaterais (DIJKSTRA et al., 2015) e toxicológicos (MONTESINOS et al., 2015; SUMMA et al., 2017) em aves silvestres, no entanto a pesquisa para frangos de corte, o número de estudos é ainda menor. Dentre estes, foram realizados estudos com o MLX em frangos de corte para observar seus efeitos sobre a claudicação, muito comum a essas aves (HOTHERSALL et al., 2014), testes de mobilidade (HOTHERSALL et al., 2016), dores articulares (CAPLEN et al., 2013) e sobre seu efeito anti-inflamatório em lesões causadas por colibacilose (LANDMAN; MATTHIJS; VAN ECK, 2012). Estudos de farmacocinética também foram realizados por Baert e De Backer (2003) com o MLX em algumas aves, incluindo frangos da espécie *Gallus gallus*, assim como a disposição do fármaco no organismo de frangos de corte (BAERT; DE BACKER, 2002).

3 OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho é o de averiguar se os AINE: SS, IBF e MLX, bem como as doses aqui estudadas, não promovem toxicidade e podem ser seguras para uma possível substituição dos AAZMD.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Preparo das rações

As rações de cada experimento foram preparadas individualmente, e divididas em duas etapas: 1) preparo de uma “ração-mãe”, que nada mais é que a incorporação do AINE à uma pequena quantidade de ração, a qual denominaremos de ração-basal (RB) e 2) preparação das rações inicial, também denominada de crescimento (1 a 21 dias), e final, também denominada de terminação (22 a 42 dias), juntamente com a incorporação da RB, com concentrações desejadas.

A primeira etapa foi realizada no laboratório de Tecnologia Farmacêutica da UNIFESP/Diadema, onde foram feitas as incorporações dos fármacos e homogeneização padronizada em equipamentos destinados a produção de medicamentos. A segunda etapa foi realizada no aviário do *campus* Pirassununga da USP, quando foram preparadas as rações fornecidas às aves com auxílio de misturador horizontal mecânico de maior capacidade.

4.1.1 *Rações-basais*

4.1.1.1 Ibuprofeno

A RB contendo IBF foi preparada de modo que sua concentração final fosse de 11,25 mg de IBF por grama de ração. Assim, realizados os cálculos, 39,83 g de IBF foram incorporados diretamente, em sua forma de pó, a 3500 g de ração, por diluição geométrica, com auxílio de pistilo e graal de porcelana e posteriormente com auxílio de sacos plásticos, para agitação e homogeneização dos pós, em que cada etapa foi homogeneizada pelo período de 15 minutos. Na etapa final da incorporação, também por diluição geométrica, foi utilizado um misturador mecânico com câmara em “V” (Figura 1).

A concentração final da RB de IBF foi quantificada por espectrofotometria (espectrofotômetro na faixa do Uv-vis da marca Thermo®,

modelo Evolution 201 – Figura 2), na qual foi determinado e confirmado o conteúdo do AINE na ração.

Figura 1 - Misturador mecânico com câmara em “V”

Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2017)

Figura 2 - Espectrofotômetro Uv-vis.

Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2017)

4.1.1.2 Salicilato de sódio

O SS foi quimicamente obtido por meio da adição e homogeneização de solução de hidróxido de sódio em solução de ácido salicílico, até neutralização e dissolução totais. Foi acertado o pH desta solução obtida para valores entre 6,5 e 7,0. A seguir, esta solução foi incorporada à ração, para obtenção da concentração final de 12,6 mg de SS por grama de ração. A incorporação ocorreu com auxílio de *mixer* da marca Britânia® (modelo *mixer* e triturador de

Alimentos 2), por diluição geométrica. A RB obtida foi levada à estufa de circulação forçada de Nova Ética (modelo 420-1DE) a 50°C, durante duas horas. A umidade residual da mistura foi acompanhada em balança Radweg (modelo MAC210) e processo foi encerrado quando a umidade residual apresentou-se igual ou inferior a 5%.

A concentração final da RB de SS foi quantificada por espectrofotometria (espectrofotômetro na faixa do Uv-vis da marca Thermo®, modelo Evolution 201 – Figura 2), na qual foi determinado e confirmado o conteúdo do AINE na ração.

4.1.1.3 Meloxicam

A RB contendo MLX foi preparada para obtenção de uma concentração final de 1,0 mg de MLX por grama de ração. Assim, realizados os cálculos, 1,5 g de MLX foi incorporado diretamente, em sua forma de pó, a 1498,5 g de ração, por diluição geométrica, com auxílio de pistilo e graal de vidro e posteriormente com auxílio de sacos plásticos, para agitação e homogeneização dos pós, em que cada etapa foi homogeneizada pelo período de 15 minutos. Na etapa final, foi incorporado o restante da ração utilizando misturador mecânico com câmara em “V” (Figura 1).

A concentração final da RB de MLX foi quantificada por espectrofotometria (espectrofotômetro na faixa do Uv-vis da marca Thermo®, modelo Evolution 201 – Figura 2), na qual foi determinado e confirmado o conteúdo do AINE na ração.

4.1.2 Rações de crescimento e terminação

As rações consumidas pelas aves foram constituídas com nutrientes de acordo com a fase de desenvolvimento das aves: ração de crescimento (RC) ofertada do 1º aos 21 dias de vida, e de terminação (RT), de 22 a 42 dias, cujos componentes são descritos na tabela 1. Além dos componentes nutricionais, foi adicionado às rações anticoccidiano da marca Coxistac®. As rações foram homogeneizadas em misturador horizontal mecânico de capacidade de 250 kg. Foi feito uma pré-mistura com os componentes de

menor quantidade, em misturador com câmara em “Y”, alocado no laboratório de pesquisa em aves, do Departamento de Nutrição e Produção Animal da FMVZ/USP. As RB de cada experimento foram incorporadas semanalmente nas formulações inicial e final.

Tabela 1 - Composição das rações nos períodos de 1 a 21 dias e de 22 a 42 dias de experimento.

Ingredientes (%)	Ração de 1-21 dias	Ração de 22 – 42 dias
Milho moído	59,49	62,49
Farelo de soja 45%	34,16	30,57
Fosfato bicálcico	1,56	1,33
Calcário calcítico	0,85	0,81
DL-Metionina	0,31	0,29
L-Lisina	0,30	0,30
L-Treonina	0,10	0,09
Óleo de soja	2,35	3,27
Sal Comum	0,43	0,40
Suplemento vitamínico ¹		
Suplemento mineral ²		
Coxistac[®] ³	0,05	0,05
Total	100	100
	Níveis nutricionais calculados	
Energia Metabolizável (kcal/kg)	3050	3150
Proteína Bruta (%)	21,20	19,80
Cálcio (%)	0,84	0,76
Fósforo disponível (%)	0,40	0,35
Metionina (%)	0,60	0,56
Metionina + Cistina (%)	0,88	0,83
Lisina (%)	1,22	1,13
Treonina (%)	0,79	0,74
Sódio (%)	0,21	0,20
Cloro	0,29	0,28

¹Suplemento vitamínico. Níveis de garantia de nutrientes: Vitamina A (min.) 6.000.000 UI/kg; Vitamina D3 (min) 2.000.000 UI/kg; Vitamina E (min) 10.000 UI/kg; Vitamina K3 (min) 1.600 mg/kg; Vitamina B1 (min) 1.400 mg/kg; Vitamina B2 (min) 4.000 mg/kg; Vitamina B6 (min) 2.000 mg/kg; Vitamina B12 (min) 10.000 mcg/kg; Niacina (min) 30 g/Kg; Ácido Pantotênico (min) 11 g/kg; Ácido Fólico (min) 600 mg/kg.

²Suplemento mineral. Níveis de garantia de nutrientes: cobre (min) 16,00 g/kg; ferro (min) 100 g/kg; manganês (min) 140,00 g/kg; zinco (min) 100,00 g/kg; iodo (min) 2400,00 mg/kg; selênio (min) 400 mg/kg.

³Anticoccidiano

Fonte: (ROSTAGNO et al., 2011)

4.1.2.1 Ração contendo ibuprofeno

A RB do IBF preparada foi incorporada ao restante de ração por meio de misturadores mecânicos, na 1ª e 2ª semanas misturador com câmara em “Y” e nas demais semanas, misturador horizontal de capacidade de 40 kg. As doses utilizadas foram 2,5; 5,0 ou 10,0 mg/kg de peso vivo de IBF por dia. As doses foram ajustadas semanalmente, de acordo com o consumo médio de ração e peso médio das aves, com o objetivo de não ocorrer subdosagem durante a experimentação. A tabela 2 mostra as quantidades de RB incorporadas ao montante de ração a ser consumido em cada semana, por tratamento.

Tabela 2 - Quantidade, em gramas (g), de ração-basal (RB) contendo ibuprofeno adicionada às rações de crescimento (RC) e de terminação (RT), em cada semana de experimentação.

Grupos		CO ^a	2,5 mg/kg	5,0 mg/kg	10 mg/kg
1ª semana	RB (g)	0	3,36	6,72	13,44
	RC (g)	3000	3000	3000	3000
2ª semana	RB (g)	0	10,94	21,87	43,74
	RC (g)	8000	8000	8000	8000
3ª semana	RB (g)	0	23,5	47	94
	RC (g)	14000	14000	14000	14000
4ª semana	RB (g)	0	41,3	82,6	165,22
	RT (g)	20000	20000	20000	20000
5ª semana	RB (g)	0	59,33	118,65	237,3
	RT (g)	25000	25000	25000	25000
6ª semana	RB (g)	0	76,5	152,9	305,8
	RT (g)	28000	28000	28000	28000

^aCO: grupo controle. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2017).

4.1.2.2 Ração contendo salicilato de sódio

A RB do SS preparada foi incorporada ao restante de ração por meio de misturadores mecânicos, na 1ª e 2ª semanas misturador com câmara em “Y” e nas demais semanas, misturador horizontal de capacidade de 40 kg. As doses utilizadas foram 2,5; 5,0 ou 10,0 mg/kg de peso vivo de SS por dia. As doses foram ajustadas semanalmente, de acordo com o consumo médio de ração e peso médio das aves, com o objetivo de não ocorrer subdosagem durante a experimentação. A tabela 3 mostra as quantidades de RB incorporadas ao montante de ração a ser consumido em cada semana, por tratamento.

Tabela 3 - Quantidade, em gramas (g), de ração-basal (RB) contendo salicilato de sódio adicionada às rações de crescimento (RC) e de terminação (RT), em cada semana de experimentação.

Grupos		CO ^a	0,1 mg/kg	0,2 mg/kg	0,4 mg/kg
1ª semana	RB (g)	0	3,00	6,00	12,00
	RC (g)	3000	3000	3000	3000
2ª semana	RB (g)	0	9,76	19,52	39,04
	RC (g)	8000	8000	8000	8000
3ª semana	RB (g)	0	19,45	38,90	77,80
	RC (g)	13000	13000	13000	13000
4ª semana	RB (g)	0	31,35	62,71	125,40
	RT (g)	17000	17000	17000	17000
5ª semana	RB (g)	0	53,04	106,08	212,16
	RT (g)	25000	25000	25000	25000
6ª semana	RB (g)	0	68,3	136,53	273,06
	RT(g)	28000	28000	28000	28000

^aCO: grupo controle. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

4.1.2.3 Ração contendo meloxicam

A RB do MLX preparada foi incorporada ao restante de ração por meio de misturadores mecânicos, na 1ª e 2ª semanas misturador com câmara em “Y” e nas demais semanas, misturador horizontal de capacidade de 40 kg. As doses utilizadas foram 0,1; 0,2 ou 0,4 mg/kg de peso vivo de MLX por dia. As doses foram ajustadas semanalmente, de acordo com o consumo médio de ração e peso médio das aves, com o objetivo de não ocorrer subdosagem durante a experimentação. A tabela 4 mostra as quantidades de RB incorporadas ao montante de ração a ser consumido em cada semana, por tratamento.

Tabela 4 - Quantidade, em gramas (g), de ração-basal (RB) contendo meloxicam adicionada às rações de crescimento (RC) e de terminação (RT), em cada semana de experimentação

Grupos		CO ^a	0,1 mg/kg	0,2 mg/kg	0,4 mg/kg
1ª semana	RB (g)	0	1,51	3,02	6,05
	RC (g)	3000	3000	3000	3000
2ª semana	RB (g)	0	4,92	9,85	19,70
	RC (g)	8000	8000	8000	8000
3ª semana	RB (g)	0	8,32	16,65	33,30
	RC (g)	11000	11000	11000	11000
4ª semana	RB (g)	0	15,81	31,63	63,26
	RT (g)	17000	17000	17000	17000
5ª semana	RB (g)	0	26,70	53,40	106,80
	RT (g)	25000	25000	25000	25000
6ª semana	RB (g)	0	34,41	68,82	137,64
	RT(g)	28000	28000	28000	28000

^aCO: grupo controle. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

4.2 Aves

Para cada experimento com os diferentes AINE foram utilizados pintinhos, machos, de 1 dia da espécie *Gallus gallus* da linhagem Cobb 500 vacinados contra a doença de Marek e Gumboro que foram criados até os 42 dias de idade. As aves receberam água e ração *ad libitum* e a temperatura e a umidade relativa foram monitoradas diariamente.

Os experimentos foram realizados em conformidade com as normas e procedimentos da Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP) (CEUA: 8676210217).

4.3 Instalações

Os experimentos foram realizados nos galpões experimentais do laboratório de pesquisa em aves, do Departamento de Nutrição e Produção Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP), Campus de Pirassununga, localizado a 21°8" de latitude sul e 47°25'42" de longitude leste a uma altitude de 634 metros em um período total de 42 dias de experimentação.

As aves foram alocadas em bateria vertical, até 21 dias de experimentação. A instalação utilizada apresenta gaiolas de alumínio inoxidável, de dimensões 34 cm de largura, 1 metro de comprimento e 24 cm de altura, dispostas verticalmente com presença de comedouros do tipo calha e bebedouros do tipo *nipple* e escamoteador, figura 3.

Figura 3 - Bateria vertical em gaiolas de alumínio inoxidável, comedouros tipo calha e bebedouro tipo *nipple*, de 1 aos 21 dias de tratamento – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP – Campus Pirassununga).

Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

Aos 21 dias de experimentação, os frangos foram transferidos para outro galpão experimental do aviário, com gaiolas de aço galvanizado, de dimensões 50 cm de largura, 50 cm de comprimento e 45 cm de altura, dispostas horizontalmente, com bebedouros do tipo *nipple* com copinho, figura 4. As gaiolas possibilitaram a oferta de alimento e água *ad libitum*.

Figura 4 - Gaiolas horizontais de aço galvanizado, comedouros tipo calha e bebedouro tipo *nipple* com copinho, de 21 aos 42 dias de tratamento – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP – Campus Pirassununga).

Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

4.4 Avaliação do peso e consumo de ração

O consumo de ração (CR) foi avaliado diariamente por meio da diferença entre os pesos da ração do dia pelo dia anterior. Já o GP foi avaliado a cada 3 dias, o qual foi calculado pela diferença entre peso final e peso inicial dos frangos para o mesmo intervalo de tempo.

4.5 Avaliação de parâmetros sanguíneos, bioquímica sérica e histologia

4.5.1 Coleta

O sangue foi coletado por punção da veia ulnar, com auxílio de seringa descartável de 5 mL contendo anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) para as avaliações hematológicas e sem EDTA para a realização dos parâmetros bioquímicos.

4.5.2 Hemograma

A contagem de células sanguíneas, como leucócitos e eritrócitos, foi feita manualmente com a utilização de um hemocítômetro (câmara de Neubauer), onde foram colocadas amostras de sangue diluídas, e em solução azul de toluidina (0,01%), com uma diluição sanguínea de 1:100. As células leucocitárias (eosinófilos, basófilos, linfócitos, monócitos e heterófilos) e os trombócitos foram contados por esfregaço de sangue, por contagem indireta, através de microscopia óptica. As lâminas com o esfregaço foram coradas com Wright para facilitar a contagem de células nucleadas.

Ainda, foi realizado o hematócrito, a interpretação do leucograma e a observação da morfologia celular. Para determinação do hematócrito foi utilizado tubo capilar à 1200g durante 5 minutos, pelo método de microhematócrito, utilizando uma centrífuga Fanem®, e os resultados foram expressos em porcentagem. Já a determinação da concentração de hemoglobinas em gramas por decilitro, foi feita por meio da técnica de cianometahemoglobina, com a utilização de reagentes da BIOCLIN®.

4.5.3 Parâmetros Bioquímicos

Após coagulação, o soro obtido foi armazenado à temperatura de -20°C em microtubos devidamente identificados para a posterior análise dos parâmetros bioquímicos, e que foram realizados pelos métodos cinético e colorimétrico, por meio de “Kits” comerciais da BIOCLIN.

4.5.4 Parâmetros histológicos

Coletaram-se fragmentos teciduais, de 3 aves por grupo, por experimento (IBF, SS e MLX), dos seguintes órgãos: inglúvio, moela, pró-ventrículo, intestino delgado e grosso (jejuno, duodeno, íleo e ceco), fígado e rim, totalizando 108 amostras por experimento, as quais foram fixadas em formol 10% tamponado e processadas seguindo as técnicas de rotina, cortadas a 5 micra e coradas pelo método hematoxilina e eosina (HE).

4.6 Delineamento Experimental

Foram utilizados 120 frangos de corte divididos em 3 experimentos com 40 frangos/experimento, os quais foram divididos em 10 aves por grupo, a saber: um grupo controle (CO) e 3 grupos tratados com as doses: 2,5; 5,0 ou 10,0 mg/kg, tanto para o IBF quanto para o SS, por dia, por 42 dias. Para o tratamento com MLX, os grupos foram: CO e tratados com 0,1; 0,2 ou 0,4 mg/kg por dia, por 42 dias.

As rações e a água foram fornecidas *ad libitum*. O CR, bem como o GP foram avaliados diariamente e a cada 3 dias, respectivamente, conforme descrito no item 4.4. As dietas foram modificadas conforme as exigências nutricionais das aves, divididas em fase inicial, de 1 a 21 dias, e fase final, de 22 a 42 dias.

Aos 21 e 42 dias de idade foram realizadas as coletas sanguíneas, para avaliação dos parâmetros hematológicos e bioquímicos, conforme itens 4.5.1, 4.5.2 e 4.5.3. Aos 42 dias, as aves foram submetidas à eutanásia e foi realizada a coleta de tecidos (inglúvio, pró-ventrículo, moela, fígado, rim, duodeno, jejuno, íleo e ceco) para avaliações histopatológicas, conforme descrito no item 4.5.4.

4.7 Análise estatística

Os resultados obtidos foram apresentados na forma de média e seus respectivos erros-padrão, e as diferenças entre os grupos foram consideradas estatisticamente significantes quando $p < 0,05$. Foi utilizado ANOVA seguido pelo teste de Dunnett, submetidos à análise de variância pelo programa GraphPad Prism 5,0.

5 RESULTADOS

5.1 Ibuprofeno

5.1.1 *Avaliação do peso, ganho de peso, consumo de ração e conversão alimentar*

Em relação ao peso das aves (Tabela 5), não foram observadas diferenças estatísticas significantes entre os grupos que receberam as três doses de IBF e o grupo CO ao longo dos 42 dias de experimentação; com exceção da pesagem aos 36 dias de vida das aves, quando foi observada de forma pontual uma diminuição no peso das aves pertencentes ao grupo tratado com a dose de 5 mg/kg de IBF.

Em relação ao GP dos animais, a ANOVA empregada não foi capaz de detectar diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de animais nos diferentes dias avaliados, bem como no GP totais dos animais (tabela 6).

A ANOVA revelou que o consumo alimentar das aves foi estatisticamente semelhante entre os grupos que receberam IBF e o grupo CO (tabela 7) praticamente durante todo o período experimental. Pôde-se, porém, observar diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$) apenas nos períodos entre 24 a 27 dias, quando os três grupos que receberam o tratamento com o AINE apresentaram um maior CR quando comparados com aqueles animais do grupo CO; e também no período de 33 a 36 dias, quando foi observada uma diminuição no consumo destes mesmos grupos de aves quando comparadas com as aves do grupo CO.

Em relação a CA, observou-se um perfil semelhante ao CR, ou seja, ao longo dos 42 dias foi semelhante em todos os grupos, com exceção ao período de 24 a 27 dias, onde observou-se aumento da CA de todos os grupos tratados, quando comparados ao CO; e também no período de 33 a 36 dias, quando verificou-se diminuição da CA dos três grupos tratados, quando comparados ao CO (tabela 8).

Tabela 5 - Peso de frangos de corte, a cada 3 dias, que foram tratados ou não com diferentes doses de ibuprofeno, durante 42 dias. São apresentadas as médias e seus respectivos erros-padrão.

Dias	Peso (g)			
	CO ^a (n=10)	2,5 mg/kg (n=10)	5,0 mg/kg (n=10)	10,0 mg/kg (n=10)
0	48,1 ± 0,9	48,1 ± 0,7	48,4 ± 0,6	48,5 ± 0,7
3	69,2 ± 3,6	68,6 ± 3,3	69,7 ± 3,1	64,0 ± 3,2
6	135,5 ± 7,0	136,5 ± 7,6	136,8 ± 6,7	125,6 ± 4,8
9	225,6 ± 13,7	219,4 ± 12,4	224,2 ± 9,8	209,8 ± 6,6
12	362,6 ± 24,3	351,1 ± 20,8	360,5 ± 14,6	345,8 ± 11,3
15	531,0 ± 31,4	504,2 ± 30,1	511,0 ± 20,1	506,2 ± 11,9
18	735,6 ± 38,1	706,0 ± 41,5	705,8 ± 24,6	720,6 ± 16,0
21	938,2 ± 43,1	912,4 ± 50,8	898,6 ± 28,3	927,4 ± 21,9
24	1192,0 ± 32,5	1123,0 ± 51,4	1052,0 ± 33,8	1133,0 ± 27,1
27	1485,0 ± 50,8	1444,0 ± 52,7	1349,0 ± 45,8	1432,0 ± 35,3
30	1830,0 ± 57,9	1773,0 ± 53,8	1660,0 ± 60,2	1755,0 ± 36,3
33	2181,0 ± 67,8	2049,0 ± 82,5	1984,0 ± 75,9	2104,0 ± 57,1
36	2525,0 ± 72,4	2525,0 ± 56,7	2202,0 ± 105,0*	2461,0 ± 78,7
39	2799,0 ± 79,0	2821,0 ± 59,5	2580,0 ± 107,9	2750,0 ± 93,3
42	2955,0 ± 85,0	2974,0 ± 49,4	2723,0 ± 116,8	2834,0 ± 95,2

^aCO: grupo controle.

*p<0,05 *versus* grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

Tabela 6 - Ganho de peso (GP) a cada 3 dias e GP total de frangos de corte (em gramas) tratados ou não com diferentes doses de ibuprofeno. São apresentadas as médias e seus respectivos erros-padrão.

Ganho de Peso				
Dias	CO^a (n=10) (g)	2,5 mg/kg (n=10) (g)	5,0 mg/kg (n=10) (g)	10,0 mg/kg (n=10) (g)
0 a 3	21,2 ± 3,8	20,6 ± 3,3	21,3 ± 2,9	15,6 ± 3,5
3 a 6	66,2 ± 6,0	67,8 ± 4,7	67,0 ± 3,9	61,6 ± 2,2
6 a 9	90,2 ± 5,2	82,9 ± 5,7	87,4 ± 3,8	84,2 ± 3,1
9 a 12	137,0 ± 10,9	131,6 ± 9,6	136,3 ± 5,3	135,9 ± 6,0
12 a 15	168,4 ± 7,8	153,1 ± 10,0	150,5 ± 7,3	160,4 ± 6,6
15 a 18	204,6 ± 14,0	201,8 ± 12,2	194,8 ± 7,9	214,4 ± 8,4
18 a 21	202,6 ± 7,4	206,4 ± 11,6	192,8 ± 11,1	206,8 ± 9,4
21 a 24	219,2 ± 15,9	210,6 ± 11,1	153,4 ± 21,1	205,6 ± 10,9
24 a 27	327,6 ± 12,0	320,6 ± 8,8	296,8 ± 16,9	299,4 ± 13,9
27 a 30	345,2 ± 14,2	329,4 ± 13,0	311,4 ± 15,5	322,4 ± 15,8
30 a 33	350,8 ± 25,0	276,0 ± 95,4	323,8 ± 19,0	348,8 ± 24,4
33 a 36	344,4 ± 11,7	476,0 ± 103,5	217,8 ± 91,5	357,4 ± 23,0
36 a 39	273,4 ± 34,1	296,3 ± 17,7	378,6 ± 112,7	288,8 ± 18,8
39 a 42	155,8 ± 29,0	152,3 ± 32,3	142,4 ± 40,5	84,6 ± 45,7
0 a 42	2907,0 ± 84,7	2926,0 ± 49,5	2674,0 ± 116,7	2786,0 ± 95,5

^aCO: grupo controle.

*p<0,05 *versus* grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

Tabela 7 - Consumo de ração (CR) a cada 3 dias e consumo total de frangos de corte (em gramas) tratados ou não com diferentes doses de ibuprofeno. São apresentadas as médias e seus respectivos erros-padrão.

Dias	Consumo de Ração			
	CO ^a	2,5 mg/kg	5,0 mg/kg	10,0 mg/kg
	(n=10)	(n=10)	(n=10)	(n=10)
	(g)	(g)	(g)	(g)
0 a 3	24,6 ± 1,5	25,3 ± 3,9	19,3 ± 2,2	19,5 ± 3,2
3 a 6	67,0 ± 1,6	65,1 ± 5,2	61,8 ± 4,2	58,0 ± 3,5
6 a 9	110,4 ± 4,3	108,3 ± 6,2	103,9 ± 5,2	104,6 ± 4,2
9 a 12	167,8 ± 7,3	160,9 ± 9,7	154,3 ± 5,9	159,7 ± 6,0
12 a 15	204,9 ± 8,4	207,8 ± 11,7	187,3 ± 8,2	207,3 ± 11,9
15 a 18	274,4 ± 12,3	274,3 ± 12,1	265,9 ± 9,0	284,8 ± 6,4
18 a 21	264,8 ± 18,8	293,3 ± 15,2	292,3 ± 8,0	302,6 ± 11,3
21 a 24	340,6 ± 14,3	322,4 ± 13,2	313,0 ± 15,7	318,8 ± 14,8
24 a 27	331,4 ± 24,8	438,0 ± 17,7**	431,0 ± 15,8**	423,6 ± 16,3**
27 a 30	498,8 ± 10,0	487,8 ± 14,5	478,4 ± 18,6	469,0 ± 17,3
30 a 33	578,0 ± 24,9	567,6 ± 23,9	541,6 ± 25,9	545,4 ± 31,5
33 a 36	769,2 ± 30,4	623,6 ± 16,2**	531,8 ± 24,1**	507,2 ± 39,2**
36 a 39	577,4 ± 35,2	589,4 ± 21,3	574,8 ± 31,5	529,2 ± 54,5
39 a 42	466,8 ± 33,4	447,2 ± 33,0	462,4 ± 45,8	380,6 ± 46,7
0 a 42	4676,0 ± 146,0	4611,0 ± 98,5	4418,0 ± 152,6	4311,0 ± 197,5

^aCO: grupo controle.

*p<0,05 ou **p<0,01 *versus* grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

Tabela 8 - Conversão alimentar (CA) a cada 3 dias e CA total de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de ibuprofeno. São apresentadas as médias e seus respectivos erros-padrão.

Conversão Alimentar				
Dias	CO ^a (n=10)	2,5 mg/kg (n=10)	5,0 mg/kg (n=10)	10,0 mg/kg (n=10)
0 a 3	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,1	1,5 ± 0,3
3 a 6	0,9 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	0,9 ± 0,0
6 a 9	1,2 ± 0,0	1,2 ± 0,1	1,3 ± 0,0	1,2 ± 0,0
9 a 12	1,2 ± 0,0	1,2 ± 0,0	1,2 ± 0,0	1,2 ± 0,0
12 a 15	1,2 ± 0,0	1,3 ± 0,1	1,2 ± 0,0	1,2 ± 0,0
15 a 18	1,3 ± 0,0	1,3 ± 0,0	1,4 ± 0,0	1,3 ± 0,0
18 a 21	1,3 ± 0,1	1,4 ± 0,0	1,5 ± 0,0*	1,5 ± 0,0
21 a 24	1,6 ± 0,0	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,0	1,6 ± 0,1
24 a 27	1,1 ± 0,1	1,3 ± 0,0**	1,4 ± 0,0**	1,4 ± 0,0***
27 a 30	1,4 ± 0,0	1,5 ± 0,0	1,5 ± 0,0	1,5 ± 0,0
30 a 33	1,6 ± 0,0	1,5 ± 0,0	1,6 ± 0,0	1,6 ± 0,0
33 a 36	2,3 ± 0,1	1,8 ± 0,1***	1,6 ± 0,0***	1,5 ± 0,0***
36 a 39	2,0 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,0 ± 0,1	2,0 ± 0,0
39 a 42	2,5 ± 0,1	2,6 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,4 ± 0,3
0 a 42	1,6 ± 0,0	1,6 ± 0,0	1,6 ± 0,0	1,6 ± 0,0

^aCO: grupo controle.

*p<0,05; **p<0,01 ou ***p<0,001 *versus* grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett.

Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

5.1.2 Parâmetros hematológicos e bioquímicos

5.1.2.1 Hemograma completo e bioquímica sérica aos 21 dias

No presente estudo realizado com três diferentes doses de IBF, pôde-se observar alterações nos parâmetros bioquímicos das aves que receberam o fármaco. A análise estatística empregada (ANOVA) revelou haver alterações entre os grupos de aves nos seguintes parâmetros bioquímicos: ALT; ácido úrico, globulina, albumina sérica e da relação ALB/GLOB. O teste *post hoc* de Dunnett revelou que houve diminuição estatisticamente significativa na ALT de todas as aves tratadas com diferentes doses do IBF quando comparadas com os animais do grupo controle (p<0,01). Em relação ao ácido úrico, o mesmo teste evidenciou que aves pertencentes aos grupos tratados com 5,0 e 10,0 mg/kg de IBF tiveram um aumento estatisticamente significativo neste parâmetro quando comparado ao grupo CO (p<0,01). Já em relação às

proteínas séricas albumina e globulina, estas se mostraram estatisticamente aumentadas e diminuídas, respectivamente, nas aves do grupo tratado com a maior dose, e a relação ALB/GLOB apresentou aumento estatisticamente significativo no mesmo grupo, quando comparadas com aquelas do grupo CO (Tabela 9).

A análise estatística empregada, quando do estudo hematológico das aves, revelou haver alterações estatisticamente significantes apenas no parâmetro: número de eosinófilos absolutos. O teste *pos hoc* de Dunnett revelou diminuição estatisticamente significativa de eosinófilos absolutos no grupo que recebeu a dose de 5,0 mg/kg PV de IBF quando comparado ao CO (Tabela 10).

Tabela 9 - Parâmetros bioquímicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de ibuprofeno, por 21 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.

Parâmetros	21 dias de tratamento			
	CO ^a (n=10)	2,5 mg/kg (n=10)	5,0 mg/kg (n=10)	10,0 mg/kg (n=10)
AST (U/L)	222,6 ± 7,0	225,8 ± 16,3	194,4 ± 13,9	197,7 ± 19,5
ALT (U/L)	58,7 ± 1,9	31,8 ± 2,6**	24,0 ± 2,0**	22,7 ± 1,3**
GGT (U/L)	37,9 ± 11,8	31,5 ± 5,1	34,7 ± 4,3	37,4 ± 4,8
LDH (U/L)	12190,0 ± 1110,0	13970,0 ± 1370,0	11150,0 ± 1053,0	14030,0 ± 1416,0
FA (U/L)	32250,0 ± 4554,0	27300,0 ± 4475,0	46940,0 ± 3461,0	25910,0 ± 5307,0
GLIC (mg/dL)	244,3 ± 4,2	242,1 ± 10,2	263,9 ± 4,3	259,4 ± 6,8
PROT (g/dL)	3,0 ± 0,0	3,0 ± 0,1	3,0 ± 0,1	2,9 ± 0,1
ALB (g/dL)	0,6 ± 0,0	0,7 ± 0,0	0,9 ± 0,2	1,3 ± 0,2**
GLOB (g/dL)	2,4 ± 0,0	2,3 ± 0,1	2,1 ± 0,2	1,6 ± 0,3**
ALB/GLOB	0,3 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,6 ± 0,2	1,1 ± 0,3**
AC UR (mg/dL)	7,4 ± 0,5	6,9 ± 0,4	11,9 ± 0,5**	10,0 ± 0,6**
CREAT (mg/dL)	0,9 ± 0,3	0,4 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,4 ± 0,0

^aCO: controle; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; GGT: gamaglutamiltransferase; LDH: lactato desidrogenase; FA: fosfatase alcalina; GLIC: glicose; PROT: proteína total; ALB: albumina; GLOB: globulina; AC UR: ácido úrico; CREAT: creatinina.

*p<0,05; **p<0,01 ou ***p<0,001 *versus* grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

Tabela 10 - Parâmetros hematológicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de IBF, aos 21 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.

Parâmetros	21 dias de tratamento			
	CO ^a (n=10)	2,5 mg/kg (n=10)	5,0 mg/kg (n=10)	10,0 mg/kg (n=10)
Eritrócitos ($10^6/\text{mm}^3$)	2,1 ± 0,1	2,2 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,1
Leucócitos ($10^3/\text{mm}^3$)	34,0 ± 2,3	31,2 ± 1,8	31,3 ± 1,8	30,5 ± 1,6
Hemoglobina (g/dL)	9,9 ± 0,2	10,0 ± 0,3	10,0 ± 0,3	10,2 ± 0,8
Hematócrito (%)	30,1 ± 0,7	29,4 ± 0,6	30,7 ± 0,9	29,7 ± 0,3
VCM (fL)	142,7 ± 5,1	135,1 ± 5,7	147,2 ± 4,5	141,2 ± 5,2
HCM (pg)	46,7 ± 1,2	45,8 ± 1,4	48,0 ± 1,6	47,8 ± 2,9
CHCM (%)	32,7 ± 0,5	34,3 ± 1,15	32,6 ± 1,1	34,6 ± 2,8
Linfócitos Abs ($10^3/\text{mm}^3$)	21,6 ± 1,7	21,5 ± 1,4	19,4 ± 0,8	20,3 ± 1,8
Linfócitos Rel (%)	63,2 ± 2,0	67,6 ± 3,0	62,8 ± 2,3	66,0 ± 3,7
Monócitos Abs ($10^3/\text{mm}^3$)	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,3 ± 0,2
Monócitos Rel (%)	1,3 ± 0,7	1,3 ± 0,5	2,2 ± 0,9	0,9 ± 0,4
Eosinófilos Abs ($10^3/\text{mm}^3$)	0,7 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,1 ± 0,1*	0,3 ± 0,1
Eosinófilos Rel (%)	2,0 ± 0,5	0,8 ± 0,4	0,5 ± 0,3	1,0 ± 0,4
Heterófilos Abs ($10^3/\text{mm}^3$)	11,3 ± 0,9	9,1 ± 1,1	10,8 ± 1,4	9,6 ± 1,0
Heterófilos Rel (%)	33,4 ± 2,2	29,3 ± 3,1	33,5 ± 2,9	32,1 ± 3,7
Basófilos Abs ($10^3/\text{mm}^3$)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Basófilos Rel (%)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0

^aCO: controle. VCM = Volume Corpuscular Médio; HCM = Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM = Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média.

*p<0,05; **p<0,01 ou ***p<0,001 versus grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

5.1.2.2 Hemograma completo e bioquímica sérica aos 42 dias

Aos 42 dias de experimentação, foram observadas alterações estatísticas (ANOVA) dos seguintes parâmetros bioquímicos das aves: fosfatase alcalina, LDH e ácido úrico. O teste *post hoc* de Dunnett revelou que houve aumento estatisticamente significativo do LDH no grupo que recebeu a dose de 5,0 mg/kg de IBF; diminuição estatisticamente significativa da fosfatase alcalina no grupo de 2,5 mg/kg e aumento estatisticamente significativo de ácido úrico nos grupos de 5,0 e 10,0 mg/kg, quando comparados ao grupo CO (tabela 11).

A análise estatística empregada, quando do estudo hematológico das aves, revelou haver alterações estatisticamente significantes entre os grupos de animais nos números de leucócitos, linfócitos absolutos e heterófilos absolutos. O teste de Dunnett mostrou diminuição estatisticamente significativa nos números de leucócitos e linfócitos absolutos no grupo que recebeu a dose de 10,0 mg/kg e diminuição estatisticamente significativa no número de heterófilos absolutos nos grupos que receberam as doses de 2,5 e 10,0 mg/kg de IBF, também comparados ao grupo CO (tabela 12).

Tabela 11 - Parâmetros bioquímicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de ibuprofeno, por 42 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.

Parâmetros	42 dias de tratamento			
	CO ^a (n=10)	2,5 mg/kg (n=10)	5,0 mg/kg (n=10)	10,0 mg/kg (n=10)
AST (U/L)	347,5 ± 19,7	410,4 ± 40,0	496,6 ± 56,4	427,6 ± 46,6
ALT (U/L)	29,2 ± 4,3	37,2 ± 5,6	37,8 ± 4,1	45,6 ± 6,8
GGT (U/L)	17,8 ± 0,8	18,7 ± 2,0	18,5 ± 2,1	17,8 ± 1,3
LDH (U/L)	3067,0 ± 362,0	4768,0 ± 718,3	5796,0 ± 821,7*	3706,0 ± 694,7
FA (U/L)	3473,0 ± 244,9	2515,0 ± 217,6*	3700,0 ± 128,5	3369,0 ± 270,8
GLIC (mg/dL)	197,1 ± 16,5	157,1 ± 5,3	210,4 ± 18,0	190,5 ± 15,3
PROT (g/dL)	2,8 ± 0,2	2,6 ± 0,2	3,1 ± 0,2	3,3 ± 0,1
ALB (g/dL)	1,3 ± 0,1	1,8 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,2
GLOB (g/dL)	1,4 ± 0,2	0,8 ± 0,2	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,2
ALB/GLOB	1,0 ± 0,2	2,2 ± 0,6	0,7 ± 0,2	1,1 ± 0,4
AC UR (mg/dL)	4,1 ± 0,8	6,3 ± 0,8	7,1 ± 0,9**	9,0 ± 0,6**
CREAT (mg/dL)	0,2 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,0

^aCO: controle; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; GGT: gamaglutamiltransferase; LDH: lactato desidrogenase; FA: fosfatase alcalina; GLIC: glicose; PROT: proteína total; ALB: albumina; GLOB: globulina; AC UR: ácido úrico; CREAT: creatinina.

*p<0,05; **p<0,01 ou ***p<0,001 *versus* grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

Tabela 12 - Parâmetros hematológicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de IBF, aos 42 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.

Parâmetros	42 dias de tratamento			
	CO ^a (n=10)	2,5 mg/kg (n=10)	5,0 mg/kg (n=10)	10,0 mg/kg (n=10)
Eritrócitos ($10^6/\text{mm}^3$)	1,4 ± 0,0	1,3 ± 0,0	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1
Leucócitos ($10^3/\text{mm}^3$)	18,9 ± 0,8	15,5 ± 1,2	16,5 ± 1,1	13,5 ± 1,0*
Hemoglobina (g/dL)	13,3 ± 0,4	12,8 ± 0,2	12,4 ± 0,2	12,4 ± 0,4
Hematócrito (%)	34,4 ± 1,0	33,6 ± 0,6	34,6 ± 0,7	34,1 ± 0,9
VCM (fL)	254,7 ± 5,6	267,2 ± 12,6	273,4 ± 11,0	268,7 ± 11,6
HCM (pg)	97,4 ± 2,1	101,1 ± 3,6	98,4 ± 4,6	97,9 ± 4,1
CHCM (%)	38,2 ± 0,3	38,0 ± 0,7	36,0 ± 0,4	36,5 ± 0,8
Linfócitos Abs ($10^3/\text{mm}^3$)	11,2 ± 0,3	9,3 ± 0,9	9,8 ± 0,5	8,2 ± 0,6*
Linfócitos Rel (%)	59,3 ± 2,5	61,6 ± 1,8	58,9 ± 1,8	60,9 ± 1,0
Monócitos Abs ($10^3/\text{mm}^3$)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	35,0 ± 24,3	12,0 ± 12,0
Monócitos Rel (%)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,1
Eosinófilos Abs ($10^3/\text{mm}^3$)	0,6 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,2 ± 0,1
Eosinófilos Rel (%)	3,1 ± 0,9	2,1 ± 0,7	2,5 ± 0,5	1,0 ± 0,5
Heterófilos Abs ($10^3/\text{mm}^3$)	7,8 ± 0,6	5,8 ± 0,6*	6,1 ± 0,4	5,1 ± 0,4*
Heterófilos Rel (%)	40,7 ± 2,2	37,5 ± 1,6	38,8 ± 1,8	38,0 ± 0,9
Basófilos Abs ($10^3/\text{mm}^3$)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Basófilos Rel (%)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0

^aCO: controle. VCM = Volume Corpuscular Médio; HCM = Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM = Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média.

*p<0,05; **p<0,01 ou ***p<0,001 versus grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

5.2 Salicilato de sódio

5.2.1 Avaliação do peso, ganho de peso, consumo de ração e conversão alimentar

Em relação ao peso das aves, não foram observadas diferenças estatísticas significantes entre os grupos que receberam as três doses de SS e o grupo CO ao longo dos 42 dias de experimentação. Os valores médios obtidos podem ser observados na tabela 13.

Tabela 13 - Peso a cada três dias e peso total de frangos de corte (em gramas) tratados ou não com diferentes doses de salicilato de sódio, a cada três dias, durante 42 dias. São apresentadas as médias e seus respectivos erros-padrão.

Dias	Peso			
	CO ^a (n=10) (g)	2,5 mg/kg (n=10) (g)	5,0 mg/kg (n=10) (g)	10,0 mg/kg (n=10) (g)
0	42,5 ± 0,6	42,7 ± 0,4	42,1 ± 0,6	42,1 ± 0,5
3	52,9 ± 3,7	60,8 ± 2,9	54,9 ± 3,0	56,9 ± 3,5
6	108,9 ± 7,1	119,0 ± 6,6	110,2 ± 7,9	113,6 ± 7,0
9	184,9 ± 10,3	198,0 ± 12,6	189,6 ± 12,7	195,5 ± 10,6
12	291,1 ± 11,7	312,2 ± 19,0	302,6 ± 19,3	313,6 ± 15,9
15	437,1 ± 16,6	465,8 ± 25,9	452,6 ± 24,9	462,2 ± 21,2
18	621,7 ± 23,1	655,7 ± 34,9	646,2 ± 28,7	658,5 ± 27,9
21	794,1 ± 34,0	854,0 ± 37,4	833,5 ± 31,8	843,3 ± 34,3
24	1014,0 ± 40,5	1088,0 ± 47,9	1056,0 ± 36,7	1073,0 ± 40,4
27	1287,0 ± 41,3	1351,0 ± 60,4	1325,0 ± 38,4	1342,0 ± 41,1
30	1627,0 ± 48,3	1701,0 ± 75,2	1681,0 ± 49,6	1695,0 ± 43,8
33	1966,0 ± 45,1	2017,0 ± 87,4	2025,0 ± 54,0	2037,0 ± 39,8
36	2269,0 ± 44,6	2330,0 ± 101,8	2351,0 ± 59,7	2273,0 ± 131,5
39	2557,0 ± 38,4	2598,0 ± 107,1	2619,0 ± 55,3	2751,0 ± 50,7
42	2746,0 ± 42,1	2720,0 ± 130,9	2707,0 ± 68,0	2924,0 ± 47,9

^aCO: grupo controle.

*p<0,05 *versus* grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

Em relação ao GP dos animais, a ANOVA empregada não foi capaz de detectar diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de animais nos diferentes dias avaliados, bem como no GP totais dos animais (tabela 14).

Tabela 14 - Ganho de peso (GP) a cada 3 dias e GP total de frangos de corte (em gramas) tratados ou não com diferentes doses de salicilato de sódio. São apresentadas as médias e seus respectivos erros-padrão.

Dias	Ganho de Peso			
	CO ^a	2,5 mg/kg	5,0 mg/kg	10,0 mg/kg
	(n=10) (g)	(n=10) (g)	(n=10) (g)	(n=10) (g)
0 a 3	10,4 ± 3,7	18,1 ± 2,9	12,9 ± 2,8	14,7 ± 3,5
3 a 6	56,0 ± 3,8	58,2 ± 4,2	55,2 ± 5,0	56,7 ± 3,9
6 a 9	76,0 ± 3,5	79,0 ± 7,2	79,5 ± 5,8	81,9 ± 4,4
9 a 12	106,2 ± 4,7	114,1 ± 6,9	113,0 ± 6,8	118,1 ± 7,3
12 a 15	146,0 ± 6,3	153,6 ± 7,1	150,0 ± 5,9	148,6 ± 8,2
15 a 18	184,6 ± 8,3	189,9 ± 9,6	193,6 ± 4,5	196,3 ± 9,4
18 a 21	172,4 ± 14,8	198,3 ± 7,2	187,3 ± 4,7	184,8 ± 7,0
21 a 24	219,4 ± 16,4	234,1 ± 12,3	222,5 ± 14,6	230,1 ± 9,6
24 a 27	273,9 ± 8,4	263,1 ± 14,0	269,0 ± 10,6	268,1 ± 8,3
27 a 30	339,3 ± 12,1	349,6 ± 18,0	356,5 ± 12,6	353,0 ± 9,3
30 a 33	339,4 ± 7,2	316,6 ± 18,2	343,7 ± 14,5	342,0 ± 13,2
33 a 36	302,6 ± 16,9	312,3 ± 18,8	325,9 ± 16,7	354,1 ± 10,2
36 a 39	287,9 ± 27,2	268,3 ± 35,6	267,6 ± 46,8	347,3 ± 23,1
39 a 42	231,1 ± 31,8	204,3 ± 30,4	149,2 ± 25,9	244,1 ± 30,8
0 a 42	2704,0 ± 42,1	2677,0 ± 130,8	2665,0 ± 68,0	2881,0 ± 48,0

^aCO: grupo controle.

*p<0,05 *versus* grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

A ANOVA revelou que o CR das aves foi estatisticamente semelhante entre os grupos que receberam SS e o grupo CO praticamente durante todo o período experimental (tabela 15). Pôde-se, porém, observar diferenças estatisticamente significantes apenas nos períodos entre 27 a 30 dias, quando o grupo que recebeu a dose de 5,0 mg/kg de SS apresentou menor CR quando comparado com aqueles animais do grupo CO; e também no período de 33 a 36 dias, quando foi observado um aumento no CR dos animais que receberam 10,0 mg/kg de SS, quando comparados com as aves do grupo CO.

Em relação a CA, não foi observado alterações estatisticamente significantes em nenhum dos grupos tratados, quando comparados ao CO, ao longo dos 42 dias (tabela 16).

Tabela 15 - Consumo de ração (CR) a cada 3 dias e consumo total de frangos de corte, em gramas (g), tratados ou não com diferentes doses de salicilato de sódio. São apresentadas as médias e seus respectivos erros-padrão.

Dias	Consumo de Ração			
	CO ^a	2,5 mg/kg	5,0 mg/kg	10,0 mg/kg
	(n=10) (g)	(n=10) (g)	(n=10) (g)	(n=10) (g)
0 a 3	22,8 ± 1,1	23,8 ± 2,2	20,7 ± 1,6	21,3 ± 1,8
3 a 6	51,5 ± 3,7	50,7 ± 3,1	57,1 ± 2,1	57,3 ± 3,3
6 a 9	101,3 ± 4,3	99,2 ± 5,6	106,4 ± 4,1	107,9 ± 4,9
9 a 12	133,7 ± 3,8	136,9 ± 8,7	142,9 ± 4,8	142,6 ± 7,2
12 a 15	191,9 ± 8,9	202,0 ± 9,8	214,3 ± 4,5	217,4 ± 8,5
15 a 18	233,8 ± 11,8	250,2 ± 13,8	264,6 ± 6,3	263,1 ± 9,4
18 a 21	254,5 ± 15,2	284,8 ± 14,5	295,7 ± 7,8	290,9 ± 9,4
21 a 24	336,4 ± 13,2	352,7 ± 25,0	351,1 ± 28,7	364,7 ± 22,1
24 a 27	404,3 ± 13,9	418,5 ± 20,0	439,4 ± 7,7	435,2 ± 13,4
27 a 30	499,9 ± 16,0	516,1 ± 28,1	388,3 ± 14,3**	543,3 ± 22,6
30 a 33	524,5 ± 10,6	528,0 ± 24,4	557,2 ± 19,8	576,5 ± 13,3
33 a 36	537,8 ± 19,9	563,4 ± 27,3	604,8 ± 28,9	629,8 ± 17,7*
36 a 39	556,3 ± 21,5	550,5 ± 33,4	607,1 ± 31,0	636,3 ± 23,9
39 a 42	462,1 ± 40,2	457,0 ± 52,6	526,4 ± 62,0	552,4 ± 51,1
0 a 42	4003,0 ± 111,4	3845,0 ± 227,4	4234,0 ± 185,8	4533,0 ± 110,4

^aCO: grupo controle.

*p<0,05 ou **p<0,01 *versus* grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

Tabela 16 - Conversão alimentar (CA) a cada 3 dias e CA total de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de salicilato de sódio. São apresentadas as médias e seus respectivos erros-padrão.

Conversão Alimentar				
Dias	CO ^a (n=10)	2,5 mg/kg (n=10)	5,0 mg/kg (n=10)	10,0 mg/kg (n=10)
0 a 3	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1
3 a 6	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,0	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,0
6 a 9	1,3 ± 0,0	1,3 ± 0,0	1,3 ± 0,0	1,2 ± 0,0
9 a 12	1,2 ± 0,0	1,2 ± 0,0	1,2 ± 0,0	1,2 ± 0,0
12 a 15	1,3 ± 0,0	1,3 ± 0,0	1,3 ± 0,0	1,4 ± 0,0
15 a 18	1,4 ± 0,0	1,3 ± 0,0	1,3 ± 0,0	1,3 ± 0,0
18 a 21	1,5 ± 0,0	1,5 ± 0,0	1,5 ± 0,0	1,6 ± 0,0
21 a 24	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,0	1,8 ± 0,2	1,6 ± 0,0
24 a 27	1,5 ± 0,0	1,6 ± 0,0	1,6 ± 0,0	1,6 ± 0,1
27 a 30	1,6 ± 0,0	1,5 ± 0,0	1,2 ± 0,1	1,7 ± 0,17
30 a 33	1,6 ± 0,04	1,7 ± 0,1	1,8 ± 0,1	1,6 ± 0,0
33 a 36	1,8 ± 0,1	1,8 ± 0,1	2,1 ± 0,1	1,7 ± 0,1
36 a 39	2,3 ± 0,2	2,0 ± 0,2	2,0 ± 0,2	1,8 ± 0,0
39 a 42	2,2 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,5 ± 0,1	2,4 ± 0,2
0 a 42	1,6 ± 0,0	1,7 ± 0,0	1,7 ± 0,0	1,6 ± 0,0

^aCO: grupo controle.

*p<0,05 *versus* grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

5.2.2 Parâmetros hematológicos e bioquímicos

5.2.2.1 Hemograma completo e bioquímica sérica aos 21 dias

Aos 21 dias, em relação à bioquímica sérica, os parâmetros que apresentaram diferenças estatísticas ($p < 0.05$) foram: AST, ALT, GGT, fosfatase alcalina e albumina. O teste *post hoc* de Dunnett revelou que houve diminuição estatisticamente significativa nos parâmetros AST e ALT dos grupos tratados com 2,5 e 10,0 mg/kg; aumento estatisticamente significativo da GGT e fosfatase alcalina, ambas no grupo de 10 mg/kg, e que a albumina apresentou aumento estatisticamente significativo no grupo tratado com 2,5 mg/kg, todos comparados ao grupo CO (tabela 17).

Aos 21 dias de experimentação, não foram observadas alterações estatísticas nos parâmetros hematológicos das aves que receberam o fármaco, com exceção do CHCM. O teste *post hoc* de Dunnett revelou que, neste

parâmetro, houve aumento estatisticamente significativo nos grupos de 5,0 e 10,0 mg/kg quando comparados ao grupo CO (tabela 18). Não foram observados eosinófilos e basófilos circulantes durante a contagem diferencial de células em nenhum dos grupos de aves.

Tabela 17 - Parâmetros bioquímicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de salicilato de sódio, por 21 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.

Parâmetros	21 dias			
	CO ^a (n=10)	2,5 mg/kg (n=10)	5,0 mg/kg (n=10)	10,0 mg/kg (n=10)
AST (U/L)	238,1 ± 21,4	163,4 ± 10,5*	195,2 ± 24,6	160,7 ± 20,6*
ALT (U/L)	11,8 ± 1,4	6,6 ± 0,9*	9,0 ± 1,4	7,2 ± 0,9*
GGT (U/L)	13,0 ± 1,2	22,1 ± 4,4	14,1 ± 1,6	27,9 ± 4,9*
LDH (U/L)	884,3 ± 153,3	921,9 ± 134,9	688,0 ± 69,2	482,3 ± 41,9
FA (U/L)	3169,0 ± 133,0	3518,0 ± 168,7	3701,0 ± 251,4	3924,0 ± 184,7*
GLIC (mg/dL)	259,7 ± 8,4	244,3 ± 10,4	261,7 ± 5,6	272,5 ± 5,2
PROT (g/dL)	4,0 ± 0,8	5,8 ± 0,5	3,2 ± 0,3	4,8 ± 0,5
ALB (g/dL)	0,7 ± 0,0	0,8 ± 0,0	0,8 ± 0,0	0,7 ± 0,0
GLOB (g/dL)	3,3 ± 0,8	4,9 ± 0,5	2,4 ± 0,3	4,1 ± 0,5
ALB/GLOB	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,2 ± 0,0
AC UR (mg/dL)	4,0 ± 0,7	5,4 ± 0,7	6,0 ± 0,6	6,1 ± 0,5
CREAT (mg/dL)	0,5 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,5 ± 0,0	0,5 ± 0,0

^aCO: controle; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; GGT: gamaglutamiltransferase; LDH: lactato desidrogenase; FA: fosfatase alcalina; GLIC: glicose; PROT: proteína total; ALB: albumina; GLOB: globulina; AC UR: ácido úrico; CREAT: creatinina.

*p<0,05; **p<0,01 ou ***p<0,001 *versus* grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

Tabela 18 - Parâmetros hematológicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de SS, aos 21 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.

Parâmetros	CO ^a (n=10)	2,5 mg/kg (n=10)	5,0 mg/kg (n=10)	10,0 mg/kg (n=10)
Eritrócitos ($10^6/\text{mm}^3$)	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,2 ± 0,1
Leucócitos ($10^3/\text{mm}^3$)	29,1 ± 1,5	28,1 ± 1,4	29,9 ± 2,1	23,5 ± 1,2
Hemoglobina (g/dL)	11,0 ± 0,2	11,2 ± 0,2	11,1 ± 0,2	10,9 ± 0,2
Hematócrito (%)	31,4 ± 0,5	30,9 ± 0,5	30,3 ± 0,5	30,2 ± 0,6
VCM (fL)	135,3 ± 2,5	136,6 ± 6,0	138,8 ± 2,8	135,9 ± 4,3
HCM (pg)	48,3 ± 0,8	50,4 ± 2,2	50,2 ± 1,6	49,4 ± 1,6
CHCM (%)	34,7 ± 0,4	36,3 ± 0,7	37,1 ± 0,5*	36,8 ± 0,5*
Linfócitos Abs ($10^3/\text{mm}^3$)	17,6 ± 1,2	19,4 ± 0,9	20,2 ± 1,3	14,6 ± 0,6
Linfócitos Rel (%)	65,2 ± 1,8	68,2 ± 3,0	67,8 ± 1,5	65,9 ± 1,2
Monócitos Abs ($10^3/\text{mm}^3$)	105,0 ± 75,8	136,0 ± 77,1	269,0 ± 112,5	233,0 ± 120,8
Monócitos Rel (%)	0,3 ± 0,2	0,5 ± 0,3	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,5
Eosinófilos Abs ($10^3/\text{mm}^3$)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Eosinófilos Rel (%)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Heterófilos Abs ($10^3/\text{mm}^3$)	9,5 ± 0,5	9,6 ± 1,3	9,1 ± 0,9	7,4 ± 0,4
Heterófilos Rel (%)	34,5 ± 1,8	31,7 ± 3,0	31,2 ± 1,5	33,1 ± 1,2
Basófilos Abs ($10^3/\text{mm}^3$)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Basófilos Rel (%)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0

^aCO: controle. VCM = Volume Corpuscular Médio; HCM = Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM = Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média.

*p<0,05; **p<0,01 ou ***p<0,001 versus grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

5.2.2.2 Hemograma completo e bioquímica sérica aos 42 dias

Aos 42 dias, em relação a bioquímica sérica, os parâmetros que apresentaram diferenças estatísticas ($p < 0.05$) foram: a enzima GGT, proteína total, globulina e a relação ALB/GLOB. O teste *post hoc* de Dunnett revelou que houve diminuição estatisticamente significativa no grupo de 10,0 mg/kg, nos parâmetros GGT, proteína e globulina, e aumento estatisticamente significativo na relação ALB/GLOB nos grupos tratados com 5,0 e 10,0 mg/kg, quando comparados ao grupo CO (tabela 19).

A análise estatística empregada, quando do estudo hematológico das aves, revelou não haver alterações estatisticamente significantes entre os grupos de animais em todos os parâmetros avaliados (tabela 20). Não foram observados monócitos e basófilos circulantes durante a contagem diferencial de células em nenhum dos grupos de animais.

Tabela 19 - Parâmetros bioquímicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de salicilato de sódio, por 42 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.

Parâmetros	42 dias			
	CO ^a (n=10)	2,5 mg/kg (n=10)	5,0 mg/kg (n=10)	10,0 mg/kg (n=10)
AST (U/L)	391,1 ± 40,8	446,3 ± 32,7	448,6 ± 25,8	438,3 ± 35,1
ALT (U/L)	13,2 ± 1,0	15,0 ± 1,5	13,8 ± 1,2	11,8 ± 1,2
GGT (U/L)	30,2 ± 1,8	33,0 ± 2,2	27,7 ± 1,5	19,5 ± 1,7***
LDH (U/L)	1026,0 ± 120,7	1130,0 ± 225,9	783,1 ± 160,9	539,7 ± 102,4
FA (U/L)	2140,0 ± 298,1	2429,0 ± 321,5	1628,0 ± 227,9	1858,0 ± 269,0
GLIC (mg/dL)	167,9 ± 6,3	160,4 ± 4,4	179,4 ± 9,3	163,6 ± 4,8
PROT (g/dL)	2,5 ± 0,0	2,7 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,1 ± 0,1**
ALB (g/dL)	0,7 ± 0,0	0,8 ± 0,0	0,8 ± 0,0	0,8 ± 0,0
GLOB (g/dL)	1,7 ± 0,1	2,0 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,3 ± 0,1**
ALB/GLOB	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,6 ± 0,0**	0,6 ± 0,0***
AC UR (mg/dL)	4,5 ± 0,3	5,0 ± 0,2	4,6 ± 0,4	3,9 ± 0,3
CREAT (mg/dL)	0,2 ± 0,0	0,2 ± 0,0	0,2 ± 0,0	0,2 ± 0,0

^aCO: controle; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; GGT: gamaglutamiltransferase; LDH: lactato desidrogenase; FA: fosfatase alcalina; GLIC: glicose; PROT: proteína total; ALB: albumina; GLOB: globulina; AC UR: ácido úrico; CREAT: creatinina.

*p<0,05; **p<0,01 ou ***p<0,001 *versus* grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

Tabela 20 - Parâmetros hematológicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de salicilato de sódio, aos 42 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.

Parâmetros	CO^a (n=10)	2,5 mg/kg (n=10)	5,0 mg/kg (n=10)	10,0 mg/kg (n=10)
Eritrócitos ($10^6/\text{mm}^3$)	2,2 ± 0,1	2,2 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,2 ± 0,1
Leucócitos ($10^3/\text{mm}^3$)	18,5 ± 1,1	18,6 ± 0,9	20,6 ± 1,2	20,9 ± 1,4
Hemoglobina (g/dL)	12,0 ± 0,3	12,5 ± 0,3	12,1 ± 0,3	12,1 ± 0,2
Hematócrito (%)	34,5 ± 0,7	35,2 ± 0,9	35,1 ± 0,6	33,7 ± 0,8
VCM (fL)	156,2 ± 4,1	163,5 ± 6,5	159,4 ± 5,4	153,6 ± 3,0
HCM (pg)	54,7 ± 1,5	57,3 ± 2,3	54,4 ± 2,4	54,9 ± 1,6
CHCM (%)	34,9 ± 0,4	35,1 ± 0,4	35,6 ± 0,4	35,5 ± 0,3
Linfócitos Abs ($10^3/\text{mm}^3$)	10,6 ± 0,8	11,8 ± 0,7	12,9 ± 0,8	12,2 ± 0,6
Linfócitos Rel (%)	61,3 ± 2,2	63,4 ± 2,2	65,6 ± 2,4	67,5 ± 1,4
Monócitos Abs ($10^3/\text{mm}^3$)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Monócitos Rel (%)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Eosinófilos Abs ($10^3/\text{mm}^3$)	94,0 ± 54,0	100,0 ± 52,3	101,0 ± 67,3	69,0 ± 38,5
Eosinófilos Rel (%)	0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,3	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,3
Heterófilos Abs ($10^3/\text{mm}^3$)	7,2 ± 0,6	6,7 ± 0,5	6,4 ± 0,7	6,4 ± 0,5
Heterófilos Rel (%)	37,9 ± 2,0	36,8 ± 2,0	36,2 ± 2,5	33,2 ± 1,6
Basófilos Abs ($10^3/\text{mm}^3$)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Basófilos Rel (%)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0

^aCO: controle. VCM = Volume Corpuscular Médio; HCM = Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM = Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média.

*p<0,05; **p<0,01 ou ***p<0,001 versus grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

5.3 Meloxicam

5.3.1 *Avaliação do peso, ganho de peso, consumo de ração e conversão alimentar*

Em relação ao peso das aves, não foram observadas diferenças estatísticas significantes entre os grupos que receberam as três doses de MLX e o grupo CO ao longo dos 42 dias de experimentação. Os valores médios e seus respectivos erros-padrão podem ser observados na tabela 21.

Em relação ao GP dos animais, a ANOVA empregada não foi capaz de detectar diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de animais nos diferentes dias avaliados, bem como no GP totais dos animais (tabela 22).

A ANOVA revelou que o CR das aves foi estatisticamente semelhante entre os grupos que receberam MLX e o grupo CO (tabela 23) praticamente durante todo o período experimental. Pôde-se; porém, observar diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$) apenas nos períodos entre 27 a 30 dias, quando os três grupos que receberam o tratamento com o AINE apresentaram um maior CR quando comparados com aqueles animais do grupo CO.

Em relação a CA, observou-se um perfil semelhante ao CR, ou seja, ao longo dos 42 dias foi semelhante em todos os grupos, com exceção do período de 27 a 30 dias, onde observou-se aumento estatisticamente significativo da CA de todos os grupos tratados, quando comparados ao CO (tabela 24).

Tabela 21 - Peso a cada três dias e peso total de frangos de corte, em gramas (g), tratados ou não com diferentes doses de meloxicam, a cada três dias, durante 42 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.

Peso				
Dias	CO^a (n=10) (g)	0,1 mg/kg (n=10) (g)	0,2 mg/kg (n=10) (g)	0,4 mg/kg (n=10) (g)
0	45,0 ± 0,9	45,0 ± 0,7	45,2 ± 0,8	45,3 ± 0,6
3	55,7 ± 3,8	55,2 ± 3,8	56,9 ± 3,1	50,3 ± 4,2
6	105,6 ± 7,4	109,1 ± 5,7	111,4 ± 6,7	97,0 ± 9,3
9	176,8 ± 11,9	186,3 ± 9,3	186,6 ± 12,5	167,8 ± 15,4
12	285,0 ± 19,0	303,2 ± 14,0	308,4 ± 16,2	288,4 ± 17,8
15	439,6 ± 24,8	460,9 ± 15,8	446,6 ± 26,4	414,9 ± 24,9
18	634,3 ± 36,8	647,5 ± 22,6	646,1 ± 39,8	602,7 ± 27,8
21	816,9 ± 47,7	836,2 ± 19,4	798,4 ± 47,4	776,3 ± 30,5
24	988,4 ± 49,8	1038,0 ± 19,0	1030,0 ± 50,8	964,7 ± 30,8
27	1211,0 ± 52,6	1257,0 ± 23,5	1260,0 ± 53,8	1203,0 ± 40,4
30	1504,0 ± 57,1	1555,0 ± 33,2	1556,0 ± 64,1	1500,0 ± 52,2
33	1792,0 ± 63,7	1805,0 ± 47,3	1845,0 ± 72,4	1769,0 ± 65,7
36	2104,0 ± 72,4	2091,0 ± 52,5	2153,0 ± 88,5	2081,0 ± 80,5
39	2398,0 ± 77,1	2345,0 ± 61,8	2426,0 ± 97,6	2330,0 ± 79,4
42	2594,0 ± 95,8	2591,0 ± 62,9	2669,0 ± 101,8	2553,0 ± 83,1

^aCO: grupo controle.

*p<0,05 *versus* grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

Tabela 22 - Ganho de peso (GP) a cada 3 dias e GP total de frangos de corte, em gramas (g), tratados ou não com diferentes doses de meloxicam. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.

Ganho de Peso				
Dias	CO ^a (n=10) (g)	0,1 mg/kg (n=10) (g)	0,2 mg/kg (n=10) (g)	0,4 mg/kg (n=10) (g)
0 a 3	10,7 ± 3,7	10,2 ± 4,0	11,6 ± 3,2	5,0 ± 3,9
3 a 6	49,8 ± 4,6	54,0 ± 2,5	54,5 ± 4,1	46,7 ± 5,4
6 a 9	71,3 ± 4,9	77,2 ± 4,0	75,2 ± 6,3	70,9 ± 6,3
9 a 12	113,2 ± 6,2	120,8 ± 4,3	112,2 ± 6,5	107,2 ± 5,9
12 a 15	149,5 ± 7,4	153,8 ± 3,6	147,9 ± 8,1	139,8 ± 5,6
15 a 18	202,9 ± 8,5	197,0 ± 7,3	213,7 ± 2,9	187,9 ± 6,0
18 a 21	169,7 ± 9,7	164,7 ± 8,3	160,4 ± 5,5	161,4 ± 5,7
21 a 24	184,5 ± 8,6	206,1 ± 6,9	223,8 ± 13,7	200,5 ± 9,3
24 a 27	222,6 ± 7,4	219,2 ± 13,6	229,9 ± 22,2	238,8 ± 12,8
27 a 30	293,2 ± 12,4	298,5 ± 14,6	295,6 ± 14,2	296,6 ± 18,6
30 a 33	287,6 ± 14,4	249,2 ± 17,8	289,2 ± 16,4	268,9 ± 20,4
33 a 36	312,3 ± 17,1	286,4 ± 21,1	308,1 ± 21,5	312,4 ± 20,0
36 a 39	293,7 ± 15,9	254,1 ± 24,5	273,2 ± 19,7	249,0 ± 28,0
39 a 42	196,5 ± 52,4	245,9 ± 20,4	242,3 ± 20,2	223,1 ± 37,2
0 a 42	2549,0 ± 96,2	2546,0 ± 62,9	2623,0 ± 102,1	2508,0 ± 83,3

^aCO: grupo controle.

*p<0,05 *versus* grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

Tabela 23 - Consumo de ração a cada 3 dias e consumo total de frangos de corte, em gramas (g), tratados ou não com diferentes doses de meloxicam. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.

Consumo de Ração				
Dias	CO^a (n=10) (g)	0,1 mg/kg (n=10) (g)	0,2 mg/kg (n=10) (g)	0,4 mg/kg (n=10) (g)
0 a 3	16,7 ± 2,8	16,8 ± 2,5	16,1 ± 1,9	15,1 ± 2,2
3 a 6	47,9 ± 4,6	49,2 ± 3,7	52,6 ± 4,8	41,4 ± 6,2
6 a 9	92,3 ± 6,4	100,7 ± 4,8	97,8 ± 7,2	89,3 ± 7,1
9 a 12	141,6 ± 8,7	147,4 ± 4,4	145,5 ± 8,4	132,4 ± 7,2
12 a 15	192,6 ± 10,5	199,4 ± 4,8	193,7 ± 9,7	178,7 ± 7,0
15 a 18	250,8 ± 14,3	265,9 ± 6,2	271,2 ± 7,6	237,2 ± 8,2
18 a 21	256,1 ± 13,4	266,2 ± 5,9	265,9 ± 10,4	249,2 ± 5,4
21 a 24	426,5 ± 7,1	430,7 ± 4,9	433,7 ± 5,1	427,1 ± 3,4
24 a 27	367,9 ± 10,5	377,1 ± 12,0	388,0 ± 18,4	373,1 ± 12,6
27 a 30	320,0 ± 11,6	481,8 ± 13,6***	463,6 ± 19,4***	448,2 ± 18,6***
30 a 33	475,2 ± 10,2	443,6 ± 12,6	489,9 ± 15,4	467,6 ± 20,0
33 a 36	549,2 ± 14,5	531,1 ± 29,8	545,9 ± 20,3	541,8 ± 25,1
36 a 39	544,5 ± 15,4	505,3 ± 21,8	528,2 ± 20,4	503,3 ± 23,1
39 a 42	515,4 ± 24,6	466,1 ± 40,3	545,1 ± 17,0	446,7 ± 50,9
0 a 42	4150,0 ± 119,9	4281,0 ± 82,3	4391,0 ± 157,5	4151,0 ± 123,1

^aCO: grupo controle.

***p<0,001 *versus* grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

Tabela 24 - Conversão alimentar (CA) a cada 3 dias e CA total de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de meloxicam. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.

Conversão Alimentar				
Dias	CO ^a (n=10)	0,1 mg/kg (n=10)	0,2 mg/kg (n=10)	0,4 mg/kg (n=10)
0 a 3	1,4 ± 0,1	1,51 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,6 ± 0,3
3 a 6	1,0 ± 0,0	0,9 ± 0,0	1,0 ± 0,0	0,9 ± 0,0
6 a 9	1,3 ± 0,0	1,3 ± 0,0	1,3 ± 0,0	1,2 ± 0,0
9 a 12	1,3 ± 0,0	1,2 ± 0,0	1,3 ± 0,0	1,2 ± 0,0
12 a 15	1,3 ± 0,0	1,3 ± 0,0	1,3 ± 0,0	1,3 ± 0,0
15 a 18	1,3 ± 0,0	1,3 ± 0,0	1,3 ± 0,0	1,3 ± 0,0
18 a 21	1,5 ± 0,0	1,7 ± 0,1	1,6 ± 0,0	1,6 ± 0,0
21 a 24	2,3 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,0 ± 0,1	2,2 ± 0,1
24 a 27	1,6 ± 0,0	1,7 ± 0,1	1,8 ± 0,2	1,7 ± 0,1
27 a 30	1,1 ± 0,0	1,6 ± 0,1***	1,5 ± 0,0***	1,6 ± 0,0***
30 a 33	1,8 ± 0,1	1,9 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,8 ± 0,1
33 a 36	1,9 ± 0,1	1,9 ± 0,1	2,0 ± 0,1	1,8 ± 0,1
36 a 39	1,9 ± 0,1	2,0 ± 0,2	2,2 ± 0,3	2,0 ± 0,2
39 a 42	2,4 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,1
0 a 42	1,6 ± 0,03	1,7 ± 0,0	1,7 ± 0,0	1,7 ± 0,0

^aCO: grupo controle.

***p<0,001 *versus* grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

5.3.2 Parâmetros hematológicos e bioquímicos

5.3.2.1 Hemograma completo e bioquímica sérica aos 21 dias

Aos 21 dias, em relação a bioquímica sérica, os parâmetros que apresentaram diferenças ($p<0.05$) foram ALT, fosfatase alcalina, glicose e creatinina. O teste *post hoc* de Dunnett revelou que houve diminuição estatisticamente significativa nos grupos que receberam o MLX no parâmetro ALT; que a fosfatase alcalina apresentou aumento significativo no grupo tratado com 0,1 mg/kg; que a glicose apresentou diminuição estatisticamente significativa no grupo de 0,2 mg/kg e que a creatinina se apresentou aumentada no grupo tratado com 0,4 mg/kg, todos comparados ao grupo CO (tabela 25).

A análise estatística empregada, quando do estudo hematológico das aves, revelou haver alterações estatisticamente significantes entre os grupos de animais tratados com o MLX quando comparados com aqueles do grupo

controle nos parâmetros: hemoglobina, linfócitos absolutos e heterófilos relativos (tabela 26). A hemoglobina apresentou-se estatisticamente diminuída no grupo de 0,4 mg/kg; os linfócitos absolutos apresentaram-se estatisticamente diminuídos nos grupos de 0,1 e 0,4 mg/kg e os heterófilos relativos apresentaram-se estatisticamente aumentados no grupo de 0,4 mg/kg. Não foram observados basófilos circulantes durante a contagem diferencial de células em nenhum dos grupos de aves.

Tabela 25 - Parâmetros bioquímicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de meloxicam, por 21 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.

Parâmetros	21 dias			
	CO ^a (n=10)	0,1 mg/kg (n=10)	0,2 mg/kg (n=10)	0,4 mg/kg (n=10)
AST (U/L)	143,6 ± 9,1	160,6 ± 12,9	145,1 ± 4,6	163,4 ± 12,9
ALT (U/L)	12,4 ± 0,9	8,1 ± 0,8***	7,4 ± 0,4***	5,4 ± 0,7***
GGT (U/L)	10,8 ± 0,5	12,3 ± 0,6	11,4 ± 0,3	12,5 ± 0,7
FA (U/L)	7903,0 ± 1261,0	13500,0 ± 1167,0**	10070,0 ± 991,5	9380,0 ± 1222,0
LDH (U/L)	2043,0 ± 210,3	1729,0 ± 336,1	2012,0 ± 466,2	2115,0 ± 492,3
GLIC (mg/dL)	179,7 ± 2,0	173,2 ± 2,1	166,8 ± 2,4***	174,4 ± 2,3
PROT (g/dL)	6,0 ± 0,5	7,2 ± 0,6	6,9 ± 0,6	5,6 ± 0,6
ALB (g/dL)	0,5 ± 0,0	0,5 ± 0,0	0,5 ± 0,0	0,5 ± 0,0
GLOB (g/dL)	5,5 ± 0,5	6,6 ± 0,6	6,6 ± 0,6	5,1 ± 0,6
ALB/GLOB	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0
AC UR (mg/dL)	6,2 ± 0,2	4,0 ± 0,4	3,6 ± 0,2	3,6 ± 0,5
CREAT (mg/dL)	0,3 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,5 ± 0,0***

^aCO: controle; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; GGT: gamaglutamiltransferase; LDH: lactato desidrogenase; FA: fosfatase alcalina; GLIC: glicose; PROT: proteína total; ALB: albumina; GLOB: globulina; AC UR: ácido úrico; CREAT: creatinina.

*p<0,05; **p<0,01 ou ***p<0,001 *versus* grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

Tabela 26 - Parâmetros hematológicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de meloxicam, aos 21 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.

Parâmetros	CO ^a (n=10)	0,1 mg/kg (n=10)	0,2 mg/kg (n=10)	0,4 mg/kg (n=10)
Eritrócitos (10⁶/mm³)	2,0 ± 0,1	2,0 ± 0,0	2,0 ± 0,1	1,8 ± 0,1
Leucócitos (10³/mm³)	24,8 ± 1,3	21,9 ± 0,8	23,3 ± 1,2	21,0 ± 1,3
Hemoglobina (g/dL)	9,9 ± 0,3	9,4 ± 0,2	9,2 ± 0,2	8,9 ± 0,2*
Hematócrito (%)	31,6 ± 0,7	30,8 ± 0,6	30,9 ± 0,5	30,5 ± 0,6
VCM (fL)	158,4 ± 6,7	151,2 ± 3,7	158,9 ± 2,3	163,5 ± 7,1
HCM (pg)	50,4 ± 2,6	46,6 ± 1,1	46,1 ± 1,0	47,4 ± 2,2
CHCM (%)	30,7 ± 0,4	30,7 ± 0,7	29,3 ± 0,5	29,0 ± 0,3
Linfócitos Abs (10³/mm³)	17,1 ± 0,9	14,1 ± 0,7*	14,9 ± 0,9	13,4 ± 0,8**
Linfócitos Rel (%)	69,7 ± 1,4	65,4 ± 1,6	64,6 ± 1,7	64,7 ± 2,3
Monócitos Abs (10³/mm³)	427,0 ± 118,8	306,0 ± 82,1	330,0 ± 134,1	85,0 ± 62,4
Monócitos Rel (%)	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,8 ± 0,3	0,1 ± 0,1
Eosinófilos Abs (10³/mm³)	25,0 ± 25,0	41,0 ± 27,6	0,0 ± 0,0	20,0 ± 20,0
Eosinófilos Rel (%)	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,0 ± 0,0	0,1 ± 0,1
Heterófilos Abs (10³/mm³)	7,1 ± 0,5	7,4 ± 0,4	8,0 ± 0,5	7,3 ± 0,7
Heterófilos Rel (%)	28,6 ± 1,2	33,3 ± 1,3	34,5 ± 1,7	34,8 ± 2,4*
Basófilos Abs (10³/mm³)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Basófilos Rel (%)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0

^aCO: controle. VCM = Volume Corpuscular Médio; HCM = Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM = Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média.

*p<0,05; **p<0,01 ou ***p<0,001 versus grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

5.3.2.2 Hemograma completo e bioquímica sérica aos 42 dias

Aos 42 dias, em relação à bioquímica sérica, os parâmetros que apresentaram diferenças ($p < 0,05$) foram a glicose, proteína total, albumina e a globulina. O teste *post hoc* de Dunnett revelou que houve aumento estatisticamente significativo no parâmetro da glicose em todos os grupos que receberam tratamento com MLX; aumento estatisticamente significativo da proteína total dos frangos que receberam as doses de 0,2 e 0,4 mg/kg; aumento da albumina no grupo de 0,2 mg/kg e aumento da globulina nos grupos de 0,2 e 0,4 mg/kg, todos quando comparados ao grupo CO em todos os parâmetros (tabela 27).

A análise estatística empregada, quando do estudo hematológico das aves, revelou não haver alterações estatisticamente significantes entre os grupos de animais em todos os parâmetros avaliados (tabela 28). Não foram observados basófilos circulantes durante a contagem diferencial de células em nenhum dos grupos de aves.

Tabela 27 - Parâmetros bioquímicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de meloxicam, por 42 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.

Parâmetros	42 dias			
	CO ^a (n=10)	0,1 mg/kg (n=10)	0,2 mg/kg (n=10)	0,4 mg/kg (n=10)
AST (U/L)	476,9 ± 54,1	503,8 ± 51,2	546,3 ± 33,7	594,2 ± 42,9
ALT (U/L)	8,6 ± 1,4	7,2 ± 0,7	6,0 ± 0,5	6,9 ± 0,5
GGT (U/L)	13,0 ± 0,6	14,3 ± 0,5	15,1 ± 1,0	15,6 ± 1,0
LDH (U/L)	4147,0 ± 668,7	3224,0 ± 437,7	4424,0 ± 677,6	3991,0 ± 515,7
FA (U/L)	2351,0 ± 399,5	1514,0 ± 342,4	1271,0 ± 347,1	3131,0 ± 376,7
GLIC (mg/dL)	202,5 ± 17,3	246,8 ± 6,9*	261,4 ± 4,5**	266,1 ± 8,1***
PROT (g/dL)	2,9 ± 0,3	3,5 ± 0,1	3,9 ± 0,1**	3,7 ± 0,1*
ALB (g/dL)	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,0	1,0 ± 0,0**	0,8 ± 0,0
GLOB (g/dL)	2,1 ± 0,2	2,6 ± 0,1	2,9 ± 0,1**	2,8 ± 0,1*
ALB/GLOB	0,3 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,3 ± 0,0
AC UR (mg/dL)	5,6 ± 0,5	5,1 ± 0,4	5,8 ± 0,6	5,9 ± 0,6
CREAT (mg/dL)	0,4 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,0

^aCO: controle; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; GGT: gamaglutamiltransferase; LDH: lactato desidrogenase; FA: fosfatase alcalina; GLIC: glicose; PROT: proteína total; ALB: albumina; GLOB: globulina; AC UR: ácido úrico; CREAT: creatinina.

*p<0,05; **p<0,01 ou ***p<0,001 *versus* grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

Tabela 28 - Parâmetros hematológicos de frangos de corte tratados ou não com diferentes doses de meloxicam, aos 42 dias. São apresentadas as médias seguidas dos respectivos erros-padrões.

Parâmetros	CO ^a (n=10)	0,1 mg/kg (n=10)	0,2 mg/kg (n=10)	0,4 mg/kg (n=10)
Eritrócitos (10⁶/mm³)	2,5 ± 0,1	2,4 ± 0,1	2,4 ± 0,0	2,4 ± 0,0
Leucócitos (10³/mm³)	22,4 ± 1,5	22,4 ± 1,4	21,0 ± 1,2	21,4 ± 1,1
Hemoglobina (g/dL)	12,2 ± 0,2	11,9 ± 0,2	12,5 ± 0,3	11,9 ± 0,2
Hematócrito (%)	35,5 ± 0,5	34,7 ± 0,4	34,4 ± 0,4	34,9 ± 0,7
VCM (fL)	144,4 ± 4,7	145,9 ± 4,2	144,5 ± 3,0	147,7 ± 2,9
HCM (pg)	50,0 ± 1,3	50,1 ± 1,4	53,0 ± 1,2	51,8 ± 0,8
CHCM (%)	34,4 ± 0,3	34,6 ± 0,3	36,0 ± 0,8	35,2 ± 0,4
Linfócitos Abs (10³/mm³)	12,6 ± 0,9	13,3 ± 1,0	11,8 ± 0,8	12,8 ± 0,5
Linfócitos Rel (%)	57,2 ± 2,6	60,0 ± 2,0	55,9 ± 2,1	61,9 ± 1,7
Monócitos Abs (10³/mm³)	413,0 ± 126,8	213,0 ± 78,5	108,0 ± 50,8	207,0 ± 95,6
Monócitos Rel (%)	1,9 ± 0,5	1,0 ± 0,4	0,6 ± 0,3	0,9 ± 0,4
Eosinófilos Abs (10³/mm³)	46,0 ± 30,8	168,0 ± 75,8	269,0 ± 95,6	131,0 ± 76,8
Eosinófilos Rel (%)	0,2 ± 0,1	0,8 ± 0,4	1,2 ± 0,4	0,6 ± 0,3
Heterófilos Abs (10³/mm³)	9,1 ± 1,0	8,5 ± 0,7	8,7 ± 0,5	7,6 ± 0,5
Heterófilos Rel (%)	40,3 ± 2,7	37,5 ± 2,4	41,1 ± 1,6	36,5 ± 1,9
Basófilos Abs (10³/mm³)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Basófilos Rel (%)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0

^aCO: controle. VCM = Volume Corpuscular Médio; HCM = Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM = Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média.

*p<0,05; **p<0,01 ou ***p<0,001 versus grupo controle, ANOVA seguido de Dunnett. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2018).

5.4 Parâmetros histológicos das aves tratadas com os diferentes AINE por 42 dias

Em relação às avaliações histopatológicas dos animais tratados com o IBF, a mesma revelou poucas alterações nos tecidos avaliados. O grupo que recebeu a dose de 2,5 mg/kg de IBF apresentou uma maior quantidade de animais com infiltrado inflamatório no pró-ventrículo quando comparado aos demais grupos tratados e aqueles do grupo CO.

A avaliação histológica das aves tratadas com as diferentes doses de SS não revelou a presença de lesões ou qualquer tipo de processo ulcerativo ou congestivo nos órgãos estudados. Porém, foi possível observar a presença de infiltrado inflamatório nas amostras do pró-ventrículo das aves. Contudo essas lesões foram observadas em todos os grupos de animais, incluindo as aves que não receberam o SS.

Já em relação à avaliação histológica das aves tratadas com o MLX, esta revelou poucas alterações nos tecidos coletados dos animais. O grupo que recebeu a dose de 0,1 mg/kg de MLX apresentou maior quantidade de animais com lesão inflamatória na mucosa intestinal quando comparado aos demais grupos tratados ou não com o MLX.

As tabelas 29, 30, 31 e 32 ilustram as intensidades das principais alterações observadas nos animais tratados com as diferentes doses de AINE aqui estudadas.

Tabela 29 - Tabela da intensidade das alterações histopatológicas observadas no fígado e rins das aves tratadas ou não com diferentes doses de ibuprofeno, salicilato de sódio e meloxicam durante 42 dias.

Efeitos do uso de ibuprofeno, salicilato de sódio e meloxicam durante 12 dias					
Tratamento	Fígado		Rins		Observações
	Hematopoiese	Infiltrado inflamatório mononuclear	Infiltrado Inflamatório mononuclear focal	Infiltrado inflamatório multifocal	
Ibuprofeno					
Controle	+	-	-		
2,5 mg/kg	-	-	-		
5,0 mg/kg	-	+ ^a	-		^a Infiltrado na parede e ao redor de ductos biliares
10,0 mg/kg	+	-	-	+ ^b	^b Infiltrado nos dutos coletores renais
Salicilato de sódio					
Controle	+	-	-	++	
2,5 mg/kg	+	-	-	-	
5,0 mg/kg	+	-	-	-	
10,0 mg/kg	+	+ ^a	-	-	^a Infiltrado misto centrolobular
Meloxicam					
Controle	+	-	-	-	
0,1 mg/kg	+	-	-	-	
0,2 mg/kg	+	-	-	-	
0,4 mg/kg	+	-	-	-	

Nota: + leve; ++ moderado e +++ acentuado. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2019).

Tabela 30 - Tabela da intensidade das alterações histopatológicas observadas no pró-ventrículo e ventrículo das aves tratadas ou não com diferentes doses de ibuprofeno, salicilato de sódio e meloxicam durante 42 dias.

Tratamento	Pró-ventrículo		Ventrículo		Observações
	Infiltrado inflamatório multifocal	Infiltrado inflamatório mononuclear	Infiltrado Inflamatório mononuclear focal	Infiltrado inflamatório multifocal	
Ibuprofeno					
Controle	+	-	-	++	^a Infiltrado nas glândulas da submucosa e intersticial na submucosa ^b difuso na mucosa e entre a mucosa e a camada de coelina: com restos celulares e fibrina
2,5 mg/kg	-	++ ^a	-	+++ ^b	
5,0 mg/kg	-	+	-	+++	
10,0 mg/kg	+	-	-	-	
Salicilato de sódio					
Controle	-	++	-	-	^a nas glândulas ^b na mucosa ^c no epitélio, estendendo-se para as glândulas focalmente
2,5 mg/kg	-	+++ ^a	-	-	
5,0 mg/kg	-	+++ ^b	-	-	
10,0 mg/kg	-	+++ ^c	-	-	
Meloxicam					
Controle	++ ^a	-	-	-	^a nas glândulas da submucosa e misto difuso na mucosa ^b misto difuso na mucosa e misto focal em glândulas da submucosa ^c misto focal na submucosa ^d misto focalmente extenso na mucosa
0,1 mg/kg	+++ ^b	-	-	-	
0,2 mg/kg	++ ^c	+++	-	++ ^d	
0,4 mg/kg	+++	-	-	++	

Nota: + leve; ++ moderado e +++ acentuado. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2019).

Tabela 31 - Tabela da intensidade das alterações histopatológicas observadas no Inglúvio das aves tratadas ou não com diferentes doses de ibuprofeno, salicilato de sódio e meloxicam durante 42 dias.

Inglúvio			
Tratamento	Infiltrado inflamatório multifocal	Infiltrado inflamatório mononuclear	Observações
Ibuprofeno			
Controle	++	-	
2,5 mg/kg	++	-	
5,0 mg/kg	++	-	
10,0 mg/kg	-	-	
Salicilato de sódio			
Controle	-	-	^a na submucosa
2,5 mg/kg	+++	-	
5,0 mg/kg	-	++ ^a	
10,0 mg/kg	-	++	
Meloxicam			
Controle	+++	-	^{a,b} na submucosa
0,1 mg/kg	++ ^a	-	
0,2 mg/kg	-	-	
0,4 mg/kg	-	+++ ^b	

Nota: + leve; ++ moderado e +++ acentuado. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2019).

Tabela 32 - Tabela da intensidade das alterações observadas nos intestinos delgado e grosso das aves tratadas ou não com diferentes doses de ibuprofeno, salicilato de sódio e meloxicam durante 42 dias.

Tratamento	Intestino Delgado		Intestino Grosso		Observações
	Infiltrado inflamatório multifocal	Infiltrado inflamatório mononuclear	Infiltrado Inflamatório mononuclear focal	Infiltrado inflamatório multifocal	
Ibuprofeno					
Controle	-	-	-	-	^a heterófilos multifocal na mucosa
2,5 mg/kg	-	-	-	+	^b misto difuso
5,0 mg/kg	+ ^a	-	-	++ ^b	
10,0 mg/kg	-	-	-	+	
Salicilato de sódio					
Controle	-	-	-	-	
2,5 mg/kg	+	-	-	-	
5,0 mg/kg	-	-	-	++	
10,0 mg/kg	-	-	-	-	
Meloxicam					
Controle	-	-	-	+ ^a	^a misto multifocal
0,1 mg/kg	+	-	-	+	^b misto focal
0,2 mg/kg	-	-	-	+++ ^b	
0,4 mg/kg	+	-	-	-	

Nota: + leve; ++ moderado e +++ acentuado. Fonte: (ALMEIDA, E. R. M., 2019).

6 DISCUSSÃO

Atualmente é mundialmente reconhecido que o uso de ATM melhoradores de desempenho vem sendo banido da produção animal devido à sua possível relação com a ocorrência de resistência cruzada entre bactérias altamente patogênicas e de importância na saúde humana com aquelas de origem na produção animal (HUGHES; HERITAGE, 2004). No entanto, a pressão para a substituição destes melhoradores de desempenho é imensa, uma vez que a retirada destes medicamentos na pecuária leva a prejuízos consideráveis ao produtor. De fato, uma busca na literatura mostra que o número de artigos com novos pré e probióticos, e ainda uso de ácidos orgânicos, enzimas e ervas na avicultura, só tem aumentado (SETHIYA, 2016).

Como dito anteriormente, várias são as hipóteses de como os ATM melhoradores de desempenho administrados em baixas concentrações atuam, sendo uma das possíveis formas, a modulação negativa sobre a resposta inflamatória do TGI, o que, além de facilitar a absorção de nutrientes, diminui gastos energéticos com a eliciação e desenvolvimento de uma resposta imunomediada. Assim, seria o uso de AINE benéfico à produção animal?

O uso de AINE na avicultura com objetivo terapêutico de processos dolorosos, inflamatórios ou antitérmicos é muito raro; no entanto, alguns estudos tem evidenciado que o emprego destes medicamentos em aves comerciais, sejam elas de corte, sejam aquelas produtoras de ovos, tem promovido alguns resultados animadores para a avicultura; porém, nem sempre replicáveis ou eficientes para todos os parâmetros zootécnicos, como por exemplo, o uso do AAS para a melhora da qualidade da casca do ovo (BALOG; HESTER, 1991), no entanto, sem melhorar a produção e a eficiência alimentar de galinhas poedeiras (MCDANIEL et al., 1993). Ainda, em um estudo com o AAS realizado por Stilborn e colaboradores (1988) foi sugerido que o uso deste AINE não promoveu melhora no desempenho de frangos de corte durante o estresse térmico, o que não foi observado por Mohammed (2010), o qual verificou que o uso deste fármaco durante períodos de estresse térmico, poderia melhorar o conforto termal e a produção de poedeiras. Porém, poucos são os estudos utilizando AINE como substituto dos AAZMD. Dentre os AINE a serem utilizados, imaginou-se que aquele a ser empregado neste

estudo deveria ser de baixo custo, e apto farmacotecnicamente a ser incorporado na ração dos animais, sem que este sofresse alterações do meio, como ocorre com o AAS, que ao ser incorporado na água de bebida dos animais ou mantido em ambiente com forte conteúdo úmido, como a ração, sofre hidrólise e conseqüentemente resulta em menor biodisponibilidade (MITCHELL et al.,1993; POŻNIAK et al., 2013). E ainda, que já houvesse estudos de farmacocinética e toxicidade (RODER et al.,1996; BAERT; DE BACKER, 2003; BAERT; SCHELKENS; DE BACKER, 2004) que não demonstrassem os efeitos deletérios que esta classe de medicamento possui, como o efeito colateral sobre o TGI, levando à ocorrência de gastrite e ulcerações gástricas (XAVIER; MARUO; SPINOSA, 2008) que poderiam diminuir o CR e, conseqüentemente, o menor desempenho dos animais, tendo sido os eleitos para este estudo o IBF, o SS e o MLX.

De fato, com os resultados aqui obtidos, pudemos depreender que, apesar de alterações pontuais, quanto ao ora aumento e ora diminuição no consumo de alimentos em alguns períodos experimentais daquelas aves tratadas com IBF, não foram observadas alterações estatisticamente significantes no CR total, bem como no peso, CA e no GP total destas aves, tanto aos 21 quanto aos 42 dias vida, evidenciando assim que as doses aqui empregadas, apesar de não terem conferido às aves melhor desempenho no que diz respeito à eficiência alimentar, uma vez que estas se mostraram semelhantes àquelas do grupo controle, não promoveram alterações gástricas características do uso contínuo de AINE.

Quando foi realizado o hemograma das aves tratadas ou não com o IBF, foi possível averiguar que o perfil hematológico ao longo do tratamento destas aves foi diferente, havendo em um primeiro momento alterações no número de eosinófilos circulantes, que aos 42 dias de vida não ocorre. Os eosinófilos são células granulocíticas, e sabe-se que a composição dos seus grânulos é semelhante à dos mamíferos. Apesar disto, ainda não se sabe exatamente qual o papel dos eosinófilos nas aves (MONTALI, 1988). Sugere-se que, à semelhança do que ocorre nos mamíferos, a eosinofilia esteja associada ao parasitismo e edema facial de aves. Já a eosinopenia está associada ao estresse severo e à utilização de corticosteroides (BOUNOUS; STEDMAN, 2000; LATIMER; BIENZLE, 2000). Estudos de Neto, Viana e Magalhães (1977)

relataram que a diminuição no número de eosinófilos pode estar relacionada a processos infecciosos agudos. Dessa forma, a diminuição verificada em nosso estudo poderia ser indicativa de processos infecciosos ou mesmo de estresse, contudo nenhum outro parâmetro mostrou alterações que corroborassem para esta assertiva, não podendo assim ser concluído neste estudo com IBF.

Ainda, quando o hemograma foi avaliado aos 42 dias de vida das aves, o número de eosinófilos apresentou-se sem alterações em relação ao CO, porém observou-se leucopenia reflexa à linfopenia e à heterofilopenia. Sabe-se que uma leucopenia pode significar infecção viral ou bacteriana em aves (DEIN, 1986; FUDGE; JOSEPH, 2000; LATIMER; BIENZLE, 2000; SCHMIDT, 2007); porém, em nenhum momento experimental foram observados sinais clínicos que corroborassem esta informação. Não houve morbidade e tão pouco mortalidade nas aves tratadas com o IBF. Assim, não restam dúvidas de que outros estudos devam ser realizados para o melhor entendimento dos efeitos do IBF sobre o leucograma de aves.

Já em relação aos estudos do perfil bioquímico das aves, foi observado aos 21 dias, uma diminuição dos níveis da enzima ALT nos grupos tratados com IBF. Sabe-se que para avaliações de função hepática em mamíferos, as enzimas ALT, AST, fosfatase alcalina (FA) e gama glutamil transpeptidase (GGT) podem ser elencadas para estudos de possível hepatotoxicidade, mas vale lembrar que a FA é uma enzima inespecífica, a qual pode ser liberada por atividade osteoclástica nos ossos, pelo TGI e também pelo fígado (CAMPBELL, 2004; SCHMIDT, 2007) e ainda, a GGT está mais relacionada a lesões colestáticas que aquelas exclusivamente hepáticas (CAMPBELL, 2004; SCHMIDT, 2007). Assim, as enzimas AST e ALT quando aumentadas em um indivíduo são claramente marcadoras de hepatotoxicidade. No entanto, o aumento da ALT isoladamente, não reflete em alterações hepáticas, de fato, alguns autores sugerem que em aves, tanto a AST quanto ALT podem não caracterizar dano hepatocelular devido à inespecificidade destas enzimas nestas espécies animais, sendo inclusive a ALT omitida de alguns quadros de bioquímica sérica de aves (LUMEIJ, 1997). Ainda, este mesmo parâmetro, quando avaliado aos 42 dias de vida, não se mostra mais elevado quando comparado ao do controle, porém o LDH, por sua vez, apresentou aumento no grupo de dose 5,0 mg/kg de IBF. O LDH também não é uma enzima específica

para distúrbios hepatocelulares nas aves, porém o aumento plasmático pode estar relacionado a disfunções hepáticas ou, ainda, musculares (CAMPBELL, 2004). Estudos mostram maior atividade de LDH na musculatura esquelética, miocárdio, pulmão e fígado (LEWANDOWSKI et al., 1986; FUDGE, 1997). Mais uma vez, podemos afirmar que a alteração isolada não significa em alterações nas funções do tecido. Com isso, este estudo mostrou que o IBF não é, nas doses aqui empregadas, hepatotóxico. De fato, em um estudo realizado por Ghodasara et al. (2014), apenas doses a partir de 80ppm foram capazes de promover hepatotoxicidade.

Por outro lado, também aos 21 dias, foi observado um aumento da albumina sérica, diminuição nos níveis de globulina e consequente aumento na razão albumina/globulina (ALB/GLOB) naquelas aves tratadas com 10,0 mg/kg de IBF. Uma alteração na razão ALB/GLOB com aumento deste índice, pode denotar a presença de enfermidades e infecções (KANEKO, 1997); porém, mais uma vez ressaltamos que em nenhum momento foram observadas morbidade ou mortalidade decorrentes de processos infecciosos neste experimento. Assim, estudos devem ser verticalizados com o objetivo de melhor entender estes resultados, uma vez que em conjunto, estas diferenças estatísticas não refletiram nos animais significância biológica. Ainda, nota-se mais uma vez que aos 42 dias de vida, estes parâmetros se encontraram dentro da normalidade quando comparados com aqueles do grupo controle.

Ainda discutindo as alterações dos parâmetros bioquímicos aqui avaliados, aquele que mais chama a atenção está relacionado aos níveis de ácido úrico, os quais se mostraram, tanto aos 21 dias quanto aos 42 dias de vida, aumentados de forma dose-dependente, com significância estatística nos animais tratados com as doses de 5,0 e 10,0 mg/kg de IBF. O ácido úrico é o principal produto de excreção do metabolismo do nitrogênio nas aves, e seu aumento pode sugerir disfunções renais (LUMEIJ, 1997). Sabe-se que o uso indiscriminado de AINE está associado ao comprometimento das funções renais, sendo o IBF de destaque em humanos (WHELTON; WATSON, 1998; MELGAÇO, 2010). Somado a este fator, tem-se que o IBF é conhecido por causar intoxicações em animais domésticos mamíferos e por possuir baixa margem de segurança terapêutica (XAVIER; MARUO; SPINOSA, 2008). No entanto, naquele estudo realizado por Ghodasara et al. (2014), em que doses

de 80, 400 e 800 ppm de IBF foram utilizados por 21 dias, não foram encontrados sinais de lesão renal e aumento do ácido úrico. Assim, não restam dúvidas de que mais estudos devam ser realizados para o melhor entendimento deste resultado, o qual pode estar inclusive relacionado à constituição da ração e sua interação química com o IBF adicionado, interferindo assim em sua biodisponibilidade e possível ação benéfica ou tóxica aos animais.

Os resultados obtidos com o SS não mostraram diferenças estatísticas significantes em relação às avaliações de peso, GP, CR e CA, entre os grupos de animais que receberam tratamento e o CO ao longo dos 42 dias, embora no CR tenham sido observadas diferenças estatísticas pontuais. Deste modo, pode-se inferir que as doses empregadas não promoveram melhoria no desempenho dos frangos, já que os resultados dos grupos tratados se mostraram semelhantes aos do grupo controle. Na literatura, os índices de desempenho das aves suplementadas com salicilatos têm sido controversos. Poźniak et al. (2012) mostraram em seus estudos que houve diminuição do GP de ambos os grupos de aves tratados com AAS e SS de forma dose-dependente quando as doses de 200 mg/kg e 400 mg/kg foram administradas por gavagem durante 14 dias. Ainda, nos estudos de Reid et al. (1964), não foi observado melhora no GP nos grupos tratados com AAS nas doses de 0,005% e 0,08% adicionadas na ração, durante 4 e 8 semanas. Por outro lado, um estudo anterior de Poźniak et al. (2010) mostrou que houve aumento no GP de aves fêmeas tratadas com SS, na dose de 100 mg/kg administrada por gavagem, durante 20 dias; contudo, houve diminuição neste mesmo parâmetro em outro grupo de aves deste mesmo estudo tratado com 200 mg/kg, também por 20 dias. Ainda, no mesmo estudo, não foram observadas quaisquer diferenças significantes no GP das aves tratadas com AAS.

Com relação ao perfil hematológico dos frangos tratados com o SS aos 21 dias, não foram observadas diferenças significantes nestes parâmetros quando comparados aos do controle, com a exceção ao CHCM que se mostrou aumentado no grupo tratado com 10,0 mg/kg. Há relatos que indicam que o aumento do CHCM possa estar relacionado ao estresse térmico em frangos de corte, porém isto ocorre em associação à diminuição do VCM (FURLAN et al., 1999). Ainda, não foram observadas alterações em nenhum dos parâmetros

avaliados no hemograma aos 42 dias de vida das aves, evidenciando que o tratamento com o SS não levou a alterações estatísticas significantes no perfil hematológico. Portanto, a alteração observada no CHCM aos 21 dias foi pontual e não infere em prejuízo aos animais decorrente da administração do fármaco, ou ainda, que esta observação seja decorrente de estresse térmico, já que todos os animais estavam submetidos às mesmas condições ambientais.

No presente estudo, o tratamento com o SS promoveu alterações no perfil bioquímico das aves aos 21 dias, com diminuição das enzimas AST e ALT de aves tratadas com a menor e maior dose do AINE; porém, também foi observado aumento da FA e do GGT nas aves da maior dose de tratamento. Sabe-se que o aumento de AST e ALT indicam possíveis lesões hepáticas (LUMEIJ, 1997). Contudo, os resultados aqui apresentados revelam diminuição de ambas as enzimas marcadoras de hepatotoxicidade, podendo ser sugerido que estas doses de SS aqui utilizadas não promoveram danos hepáticos nas aves. Em contradição aos níveis de ALT e AST, a GGT apresentou-se aumentada no grupo de maior dose. Esta enzima também está relacionada às funções hepáticas e coleréticas nas aves, porém ainda está presente em outros órgãos como rins, cérebro e intestino, não sendo seu aumento isolado, marcador específico de hepatotoxicidade (LUMEIJ, 1997; CAMPBELL, 2004). Da mesma forma, alterações na FA indicam, principalmente, resultados de atividade osteoclástica. Dessa forma, aumento das concentrações desta enzima pode significar reparo ósseo, crescimento ou neoplasias (SCHMIDT, 2007).

Quando os animais foram avaliados aos 42 dias de experimentação, alguns parâmetros que se mostraram alterados aos 21 dias, mostraram-se aos 42 dias normalizados; porém, a GGT, que estava elevada no mesmo grupo de 10,0 mg/kg apresentou-se diminuída aos 42 dias. Neste mesmo grupo de animais tratados com a maior dose, foi observado ainda diminuição significativa na proteína plasmática total, assim como na globulina, e ainda, aumento na relação ALB/GLOB nos grupos de 5,0 e 10 mg/kg do SS. Algumas situações em que se pode observar alterações na proteína total, e nas concentrações de globulinas e albuminas são insuficiência hepática, distúrbios gastrointestinais e renais e deficiências nutricionais, levando à diminuição severa de proteínas (LEWANDOWSKI et al., 1986; LUMEIJ, 1997). Ainda, a diminuição da relação

ALB/GLOB pode indicar inflamações, nefropatias e peritonites (LUMEIJ, 1997; JONES, 1999); contudo, o que ocorreu em nossos estudos foi aumento desta relação, não havendo assim dados literários que pudessem justificar e auxiliar no entendimento destas alterações aqui observadas.

Não há na literatura, até o momento, estudos que descrevam alterações em índices zootécnicos de frangos de corte tratados com MLX, sendo este estudo o pioneiro neste modelo. Alguns estudos têm mostrado que o MLX é bem aceito no tratamento terapêutico de aves silvestres na dose de 0,1 mg/kg, não tendo sido relatado efeitos colaterais imediatos nas mesmas, como apatia e perda de apetite resultantes do efeito colateral gástrico clássico do uso de AINE (PAUL-MURPHY; LUDDERS, 2001; HUEZA, 2008). De fato, o presente estudo corrobora tal conclusão, uma vez que os tratamentos com as diferentes doses do MLX não promoveram alterações no CR, bem como nos parâmetros relacionados.

Os parâmetros celulares do hemograma dos frangos tratados com MLX mostraram-se alterados apenas aos 21 dias. No presente estudo, observou-se um aumento no número de heterófilos relativos circulantes naquelas aves tratadas com a maior dose do MLX, enquanto que o número de linfócitos absolutos se apresentou diminuído nas aves tratadas com a menor e a maior dose aqui utilizadas, não tendo sido observado, no entanto, uma relação dose-reposta do tratamento, uma vez que não houve qualquer alteração do grupo de aves tratadas com a dose intermediária. Os heterófilos são células granulocíticas com semelhança funcional ao dos neutrófilos de mamíferos (HARMON, 1998). É sabido que tanto em mamíferos como em aves (HARMON, 1998; MITCHELL; JOHNS, 2008), o uso de glicocorticoides, bem como o aumento de corticosteroides endógenos (cortisol ou cortisona) decorrentes de estresse ou doenças suprarrenais pode levar à ocorrência de neutrofilia e heterofilia, devido à diminuição da marginação endotelial destas células e de linfopenia decorrente da imunossupressão (HARMON, 1998; MITCHELL; JOHNS, 2008). Porém, caso houvesse algum tipo de estresse que levasse a estas alterações, elas estariam presentes em todos os grupos de animais, perdendo-se assim suas significâncias estatísticas.

Já em relação à diminuição da hemoglobina nas aves tratadas com a maior dose, esta poderia estar relacionada a um quadro de anemia nas aves,

contudo, não foram observadas alterações no hematócrito e nos outros parâmetros hematimétricos e tão pouco sinais clínicos como palidez de barbeta e de mucosas que pudessem confirmar tal quadro. De fato, Fudge (2000) relata que quadros anêmicos de aves vem geralmente acompanhados de diminuição na contagem total de eritrócitos, bem como diminuição do hematócrito.

Com relação à bioquímica sérica das aves tratadas com MLX, foram observadas diferentes alterações aos 21 e 42 dias. No primeiro momento, aos 21 dias, foi observado diminuição dos níveis séricos da enzima ALT em todos os grupos que receberam MLX; porém, aos 42 dias de experimentação, estes níveis se apresentaram sem alterações quando comparados a seu respectivo grupo CO. Como mencionado anteriormente, a ALT pode estar relacionada a danos ou disfunções hepáticas, contudo essas alterações são acompanhadas de mudanças conjuntas das outras enzimas, como AST e GGT. Dessa maneira, esta alteração observada, no primeiro momento, não reflete em alterações hepáticas.

Quanto à glicemia das aves aos 21 dias de tratamento, foi observada uma diminuição de seu nível no grupo de aves tratadas com a dose intermediária; porém, estes valores, apesar de mostrarem-se estatisticamente significantes, podem não denotar significâncias biológica, uma vez que uma hipoglicemia pode ser resultante de falência hepática, desnutrição, neoplasias e septicemia, não havendo nenhum relato até o momento de que o MLX, por meio de seu mecanismo de ação, promova tal efeito em mamíferos.

Interessante notar que os valores do índice glicêmico se revertem aos 42 dias de vida, mostrando-se elevados, e não apenas neste grupo de dose intermediária, como também nas aves das outras doses empregadas e de forma dose-resposta. Sabe-se que anti-inflamatórios esteroidais podem promover de forma dose e tempo-dependente, um aumento dos níveis de glicose no sangue, seja por diminuir sua captação pelas células (efeito diabetogênico) seja por sua ação hepática em promover a gliconeogênese (MELO, 2016); porém, tais efeitos não são compartilhados por AINE, cujo mecanismo de ação sobre a COX-2, principalmente, não resultam em efeitos metabólicos à semelhança dos glicocorticoides, não havendo até o momento, e com os dados aqui obtidos, subsídio para levantar qualquer hipótese para este resultado. Em adição, também aos 42 dias, foi verificado aumento no número

de proteínas totais e globulinas, nos grupos de 0,2 e 0,4 mg/kg e aumento de albumina apenas no grupo de 0,2 mg/kg de MLX.

Por fim, o aumento nos níveis de creatinina do grupo que recebeu a maior dose de MLX pode não ser indicativa de alterações renais, como sugere-se em mamíferos, quando há também aumento nos níveis de ureia. Ainda, em aves o aumento na CK está mais relacionado a miosites e necrose do que a possíveis efeitos renais (LUMEIJ et al., 1988), efeito este não observado nos animais aqui tratados.

Não restam dúvidas que o presente estudo, apesar de evidenciar que a administração dos diferentes AINE aqui utilizados não promoveram nas aves diminuição no CR, um dos principais parâmetros toxicológicos a ser considerado, e diminuição no GP, também não promoveu nestas aves dos diferentes tratamentos, melhora na CA e consequentemente melhor desempenho zootécnico, não sendo as doses aqui empregadas, nem tóxicas, quando centralizado apenas nestes parâmetros e nem melhoradoras de desempenho.

No entanto, uma avaliação criteriosa quanto aos parâmetros bioquímicos aqui estudados evidencia que é necessário se realizar em um futuro próximo, estudos que busquem não somente padronizar metodologia analítica destes parâmetros bioquímicos em aves, como principalmente validar se os “kits” de uso em mamíferos são adequados para os estudos em aves, sejam elas comerciais, sejam elas silvestres. Podemos citar como possíveis intervenientes destas análises e que podem ter promovido resultados tão aleatórios, sem relação dose-resposta ou consistência temporal, a própria presença de pigmentos carotenoides presente no soro de aves que poderia causar interferência na acurácia analítica dos kits não específicos para aves, ou ainda a lipemia característica das aves, que pode intervir nas análises por “kits” não-específicos a estes animais, como revelar falsamente o aumento de enzimas hepáticas, de FA, hemoglobina e outros parâmetros (HARR, 2006). Porém, apesar de levantarmos estas questões, por que não as prevenimos? Devido ao desejo de homogeneizar as amostras quanto ao armazenamento (todas seriam armazenadas a -20°C) e padronização do momento da análise que ocorreria ao mesmo tempo, sob mesmas condições ambientais de laboratório e com o mesmo lote de kits de bioquímica.

Porém, apesar destas alterações bioquímicas inconclusivas, o presente trabalho ganha amparo nas análises histopatológicas das diferentes amostras teciduais coletadas para chegar a uma conclusão mais segura. Conforme ilustrado na tabela de lesões, pôde-se observar que tanto aves do grupo controle como aquelas submetidas aos diferentes tratamentos não apresentaram alterações hepáticas e renais que indicassem lesões resultantes de hepato e nefrotoxicidade. Ainda, é possível notar que os diferentes fragmentos coletados das aves tratadas com os AINE aqui estudados, apresentaram infiltrados celulares inflamatórios de forma não-dependente da dose do AINE estudado e também em alguns animais do grupo controle foi possível observar a presença destas mesmas células, evidenciando a usualidade do infiltrado inflamatório no TGI de aves comerciais.

7 CONCLUSÃO

Considerando todos os dados apresentados neste estudo, pode-se denotar que as doses aqui empregadas dos diferentes AINE não promoveram melhora no crescimento em frangos de corte, já que não houve nenhuma diferença estatística entre os índices de desempenho zootécnico das aves que receberam os fármacos com as que não receberam.

Pode-se inferir também que não promoveram efeitos tóxicos e nem levaram à presença de lesões gastrointestinais, características dessa classe de fármaco, haja vista que não foram observadas alterações nos parâmetros hematológicos e bioquímicos que caracterizassem em significância biológica, e que as avaliações histopatológicas revelaram infiltrados inflamatórios tanto nos grupos tratados quanto nos grupos controles, dos três AINE empregados.

Ainda, deve-se averiguar com acurácia as contradições observadas nos parâmetros bioquímicos, já que estes não apresentaram relação dose-resposta e nem relação temporal ao tratamento, levando a crer que características próprias do soro de aves, qualidade das amostras e/ou metodologia analítica empregada utilizando “kits” comerciais de mamíferos possam alterar e comprometer os resultados da avaliação.

Por fim, sugere-se que novos estudos sejam feitos (com recomendações do uso do salicilato de sódio e do meloxicam, já que estes foram os fármacos que resultaram em menores diferenças dos parâmetros hematológicos, bioquímicos e histopatológicos) utilizando diferentes doses daquelas aqui empregadas destes AINE, para uma melhor visualização e compreensão dos resultados.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 1723701/2017.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADHIKARI, P. A.; KIM, W. K. Overview of prebiotics and probiotics: focus on performance, gut health and immunity—a review. **Annals of Animal Science**, v. 17, n. 4, p. 949-966, 2017.
- ADIL, S. et al. Effect of dietary supplementation of organic acids on performance, intestinal histomorphology, and serum biochemistry of broiler chicken. **Veterinary medicine international**, v. 2010, 2010.
- AHMED, S. T. et al. Effects of *Bacillus amyloliquefaciens* as a probiotic strain on growth performance, cecal microflora, and fecal noxious gas emissions of broiler chickens. **Poultry Science**, v. 93, n. 8, p. 1963-1971, 2014.
- ALLEN, P. C. Effects of treatments with cyclooxygenase inhibitors on chickens infected with *Eimeria acervulina*. **Poultry Science**, v. 79, n. 9, p. 1251-1258, 2000.
- ALLOUI, M. N.; SZCZUREK, W.; ŚWIĄTKIEWICZ, S. The Usefulness of Prebiotics and Probiotics in Modern Poultry Nutrition: a Review/Przydatność prebiotyków i probiotyków w nowoczesnym żywieniu drobiu—przegląd. **Annals of Animal Science**, v. 13, n. 1, p. 17-32, 2013.
- AMANN, R.; PESKAR, B. A. Anti-inflammatory effects of aspirin and sodium salicylate. **European journal of pharmacology**, v. 447, n. 1, p. 1-9, 2002.
- AMINOV, R. History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. **Biochemical pharmacology**, v. 133, p. 4-19, 2017.
- AMSDEN, G. W. Anti-inflammatory effects of macrolides—an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions?. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 55, n. 1, p. 10-21, 2005.
- ANDREATTI-FILHO, R. L.; SAMPAIO, H. M. Probióticos e prebióticos: realidade na avicultura industrial moderna. **Revista de Educação Continuada CRMV-SP**, v.2, p. 59-71, 1999.
- APATA, D. F. Growth performance, nutrient digestibility and immune response of broiler chicks fed diets supplemented with a culture of *Lactobacillus bulgaricus*. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 88, n. 7, p. 1253-1258, 2008.
- AWAD, W. A. et al. Effects of dietary inclusion of probiotic and synbiotic on growth performance, organ weights, and intestinal histomorphology of broiler chickens. **Poultry Science**, v. 88, n. 1, p. 49-56, 2009.
- BAERT, K.; DE BACKER, P. Comparative pharmacokinetics of three non-steroidal anti-inflammatory drugs in five bird species. **Comparative**

Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology, v. 134, n. 1, p. 25-33, 2003.

- BAERT, K.; DE BACKER, P. Disposition of sodium salicylate, flunixin and meloxicam after intravenous administration in broiler chickens. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 25, n. 6, p. 449-453, 2002.
- BAERT, K. **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in birds**. 2003. Tese de Doutorado. Ghent University.
- BAERT, K.; SCHELKENS, M.; DE BACKER, P. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study with sodium salicylate in a model of acute non-immune inflammation in chickens. **Archiv fur Geflugelkunde**, v. 68, n. 4, p. 164-169, 2004.
- BAI, S. P. et al. Effects of probiotic-supplemented diets on growth performance and intestinal immune characteristics of broiler chickens. **Poultry Science**, v. 92, n. 3, p. 663-670, 2013.
- BALOG, J. M. et al. Effect of dietary aspirin on ascites in broilers raised in a hypobaric chamber. **Poultry Science**, v. 79, n. 8, p. 1101-1105, 2000.
- BALOG, J. M.; HESTER, P. Y. Effect of dietary acetylsalicylic acid on eggshell quality. **Poultry Science**, v. 70, n. 3, p. 624-630, 1991.
- BARROW, P. A. Probiotics for chickens. In: **Probiotics**. Springer, Dordrecht, 1992. p. 225-257.
- BASSETT, R. Oregano's positive impact on poultry production. **World Poultry-Elsevier**, v. 16, n. 9, p. 31-34, 2000.
- BEDFORD, M. R.; PARTRIDGE, G. G. (Ed.). **Enzymes in farm animal nutrition**. CABI, 2010.
- BEDFORD, M. R.; SCHULZE, H. Exogenous enzymes for pigs and poultry. **Nutrition research reviews**, v. 11, n. 1, p. 91-114, 1998.
- BIGGS, P.; PARSONS, C. M.; FAHEY, G. C. The effects of several oligosaccharides on growth performance, nutrient digestibilities, and cecal microbial populations in young chicks. **Poultry Science**, v. 86, n. 11, p. 2327-2336, 2007.
- BLAIR, J. M. A. et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature reviews microbiology**, v. 13, n. 1, p. 42, 2015.
- BOLELI, I. C.; MAIORKA, A.; MACARI, M. Estrutura funcional do trato digestório. **Fisiologia aviária aplicada a frangos de corte**, v. 2, p. 75-98, 2002.

- BOTSOGLLOU, N. A. et al. Effect of dietary oregano essential oil on performance of chickens and on iron-induced lipid oxidation of breast, thigh and abdominal fat tissues. **British poultry science**, v. 43, n. 2, p. 223-230, 2002.
- BOULIANNE, M.; HUNTER, D. B. Aspirin: a treatment for sudden death syndrome in turkeys? In: **Proceedings-Western Poultry Disease Conference (USA)**. 1990.
- BOUNOUS, D. I.; STEDMAN, N. L. Normal avian hematology: chicken and turkey. **Schalm's veterinary hematology** (ed. BF Feldman, JG Zinkl & NC Jain), p. 1147-1154, 2000.
- BRASIL. Decreto nº 76.986, de 6 de janeiro de 1976. Regulamenta a Lei nº 6.198, de 26 de dezembro de 1974, que dispõe sobre a inspeção e a fiscalização obrigatória dos produtos destinados à alimentação animal e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 7 jan. 1976. Seção 1. Disponível em: <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/1970-1979/decreto-76986-6-janeiro-1976-425557-publicacaooriginal-1-pe.html>>. Acesso em: 3 fev. 2019.
- BRAVO, D.; IONESCU, C. Meta-analysis of the effect of a mixture of carvacrol, cinnamaldehyde and capsicum oleoresin in broilers. In: **Poultry Science**, v. 87, p. 75-75, 2008.
- BRAVO, D.; PIRGOZLIEV, V.; ROSE, S. P. A mixture of carvacrol, cinnamaldehyde, and capsicum oleoresin improves energy utilization and growth performance of broiler chickens fed maize-based diet. **Journal of animal science**, v. 92, n. 4, p. 1531-1536, 2014.
- BRENES, A.; ROURA, E. Essential oils in poultry nutrition: Main effects and modes of action. **Animal Feed Science and Technology**, v. 158, n. 1-2, p. 1-14, 2010.
- BROWN, K. et al. Antimicrobial growth promoter use in livestock: a requirement to understand their modes of action to develop effective alternatives. **International journal of antimicrobial agents**, v. 49, n. 1, p. 12-24, 2017.
- BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Björn C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman-12**. AMGH Editora, 2012.
- BUTAYE, P.; DEVRIESE, L. A.; HAESBROUCK, F. Antimicrobial growth promoters used in animal feed: effects of less well known antibiotics on gram-positive bacteria. **Clinical microbiology reviews**, v. 16, n. 2, p. 175-188, 2003.

- CAMPBELL, T. W. Clinical chemistry of birds. **Veterinary hematology and clinical chemistry**, v. 2, p. 582-598, 2004.
- CAMPESTRINI, E.; SILVA, V. T. M.; APPELT, M. D. Utilização de enzimas na alimentação animal. **Revista Eletrônica Nutritime**, v. 2, n. 6, p. 254-267, 2005.
- CAPLEN, G. et al. Thermal nociception as a measure of non-steroidal anti-inflammatory drug effectiveness in broiler chickens with articular pain. **The Veterinary Journal**, v. 198, n. 3, p. 616-619, 2013.
- CASEWELL, M. et al. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 52, n. 2, p. 159-161, 2003.
- CASTANON, J. I. R. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. **Poultry science**, v. 86, n. 11, p. 2466-2471, 2007.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. Enzimas. **Bioquímica ilustrada**, v. 2, p. 53-66, 1989.
- CHAUCHEYRAS-DURAND, F.; DURAND, H. Probiotics in animal nutrition and health. **Beneficial microbes**, v. 1, n. 1, p. 3-9, 2009.
- CHOCT, M. Enzymes for the feed industry: past, present and future. **World's Poultry Science Journal**, v. 62, n. 1, p. 5-16, 2006.
- CHOCT, M. Managing gut health through nutrition. **British poultry science**, v. 50, n. 1, p. 9-15, 2009.
- CHOI, S. C. et al. An antimicrobial peptide-A3: effects on growth performance, nutrient retention, intestinal and faecal microflora and intestinal morphology of broilers. **British poultry science**, v. 54, n. 6, p. 738-746, 2013.
- CLICKNER, F. H.; FOLLWELL, E. H. Application of "Protozyme" (*Aspergillus oryzae*) to Poultry Feeding. **Poultry Science**, v. 5, n. 5, p. 241-247, 1926.
- COATES, M. E. et al. A comparison of the growth of chicks in the Gustafsson germ-free apparatus and in a conventional environment, with and without dietary supplements of penicillin. **British journal of nutrition**, v. 17, n. 1, p. 141-150, 1963.
- COOK, M. E. Antibodies: Alternatives to antibiotics in improving growth and feed efficiency. **Journal of applied poultry research**, v. 13, n. 1, p. 106-119, 2004.
- CRISTINA, A. V. C. S. Alternativas ao uso de promotores de crescimento em avicultura. **Poli-nutri Nutrição Animal**, (2005). Disponível em: <<http://www.polinutri.com.br/upload/artigo/213.pdf>>. Acesso em: 04 fev. 2017.

- CRISTOFOL, C. et al. Pharmacokinetics of indomethacin in poultry. **Avian diseases**, p. 210-214, 2000.
- D'ACQUISTO, F.; MAY, M. J.; GHOSH, S. Inhibition of nuclear factor kappa B (NF-B). **Molecular interventions**, v. 2, n. 1, p. 22, 2002.
- DARABIGHANE, B.; NAHASHON, S. N. A review on effects of Aloe vera as a feed additive in broiler chicken diets. **Annual Animal Science**, v. 14, p. 491-500, 2014.
- DEIN, F. J. Hematology. In: **Clinical Avian Medicine**, Philadelphia, W B Saunders, 1986, p.174-191.
- DESMARCHELIER, M. et al. Analgesic effects of meloxicam administration on postoperative orthopedic pain in domestic pigeons (*Columba livia*). **American journal of veterinary research**, v. 73, n. 3, p. 361-367, 2012.
- DIBNER, J. J.; BUTTIN, P. Use of organic acids as a model to study the impact of gut microflora on nutrition and metabolism. **Journal of Applied Poultry Research**, v. 11, n. 4, p. 453-463, 2002.
- DIJKSTRA, B. et al. Renal, gastrointestinal, and hemostatic effects of oral administration of meloxicam to Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*). **American journal of veterinary research**, v. 76, n. 4, p. 308-317, 2015.
- DUPONT, H. L.; STEELE, J. H. Use of antimicrobial agents in animal feeds: implications for human health. **Reviews of infectious diseases**, v. 9, n. 3, p. 447-460, 1987.
- FEIGHNER, S. D.; DASHKEVICZ, M. P. Subtherapeutic levels of antibiotics in poultry feeds and their effects on weight gain, feed efficiency, and bacterial cholytaurine hydrolase activity. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 53, n. 2, p. 331-336, 1987.
- FERREIRA, A. J. P.; PIZARRO, L. D. C. R.; LEME, I. L. Probióticos e prebióticos. **SPINOSA, HA; GORNIAC, SL; BERNARDI, MM Farmacologia aplicada à medicina veterinária, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan SA**, v. 5, p. 630-639, 2011.
- FUDGE, A. M. Avian clinical pathology—hematology and chemistry. **Avian medicine and surgery**, v. 1, 1997.
- FUDGE, A. M; JOSEPH, V. Avian Complete Blood Count. In: FUDGE, A.M. **Laboratory Medicine – Avian and Exotic Pets; W.B. Saunders**, 2000, p.19-27.
- FUDGE, A. M. Avian complete blood count. **Laboratory Medicine: Avian and Exotic Pets. Philadelphia, PA: WB Saunders**, v. 16, 2000, p. 9-18.

- FURLAN, R. L. et al. Alterações hematológicas e gasométricas em diferentes linhagens de frangos de corte submetidos ao estresse calórico agudo. **Revista Brasileira de Ciência Avícola**, v. 1, n. 1, p. 77-84, 1999.
- GADDE, U. et al. Alternatives to antibiotics for maximizing growth performance and feed efficiency in poultry: a review. **Animal health research reviews**, v. 18, n. 1, p. 26-45, 2017.
- GAGGIÀ, F.; MATTARELLI, P.; BIAVATI, B. Probiotics and prebiotics in animal feeding for safe food production. **International journal of food microbiology**, v. 141, p. S15-S28, 2010.
- GHODASARA, P. D. et al. Toxicopathological studies of meloxicam, ibuprofen and diclofenac sodium in broiler chicks. **Indian Journal of Veterinary Pathology**, v. 38, n. 4, p. 250-255, 2014.
- GIBSON, G. R.; ROBERFROID, M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. **The Journal of nutrition**, v. 125, n. 6, p. 1401-1412, 1995.
- GOULD, I. M.; BAL, A. M. New antibiotic agents in the pipeline and how they can help overcome microbial resistance. **Virulence**, v. 4, n. 2, p. 185-191, 2013.
- GUARNER, F.; SCHAAFSMA, G. J. Probiotics. **International journal of food microbiology**, v. 39, n. 3, p. 237-238, 1998.
- HARMON, B. G. Avian heterophils in inflammation and disease resistance. **Poultry Science**, v. 77, n. 7, p. 972-977, 1998.
- HARR, K. E. Diagnostic value of biochemistry. **Clinical avian medicine**, v. 2, p. 611-630, 2006.
- HAYES, D. J.; JENSEN, H. H.; BACKSTROM, L. **Lessons from the Danish ban on feed-grade antibiotics**. Center for Agricultural and Rural Development, Iowa State University, 2003.
- HAWKEY, C. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. **British journal of rheumatology**, v. 37, n. 9, p. 937-945, 1998.
- HERNANDEZ, F. et al. Influence of two plant extracts on broilers performance, digestibility, and digestive organ size. **Poultry science**, v. 83, n. 2, p. 169-174, 2004.
- HOCKING, P. M.; ROBERTSON, G. W.; GENTLE, M. J. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on pain-related behaviour in a model of articular pain in the domestic fowl. **Research in veterinary science**, v. 78, n. 1, p. 69-75, 2005.

- HORNOK, S. et al. Study on the course of *Cryptosporidium baileyi* infection in chickens treated with interleukin-1 or indomethacin. **Acta Veterinaria Hungarica**, v. 47, n. 2, p. 207-216, 1999.
- HOTHERSALL, B. et al. Thermal nociceptive threshold testing detects altered sensory processing in broiler chickens with spontaneous lameness. **PloS one**, v. 9, n. 5, p. e97883, 2014.
- HOTHERSALL, B. et al. Effects of carprofen, meloxicam and butorphanol on broiler chickens' performance in mobility tests. **Animal Welfare**, v. 25, n. 1, p. 55-67, 2016.
- HUEZA, I. M. Farmacologia das aves: o uso de medicamentos anti-inflamatórios em aves silvestres. **Ars Veterinaria**, v. 24, n. 1, p. 15-24, 2008.
- HUGHES, P.; HERITAGE, J. Antibiotic growth-promoters in food animals. **FAO Animal Production and Health Paper**, p. 129-152, 2004.
- HUYGHEBAERT, G.; DUCATELLE, R.; VAN IMMERSEEL, F. An update on alternatives to antimicrobial growth promoters for broilers. **The Veterinary Journal**, v. 187, n. 2, p. 182-188, 2011.
- JANG, I. S. et al. Effect of a commercial essential oil on growth performance, digestive enzyme activity and intestinal microflora population in broiler chickens. **Animal Feed Science and Technology**, v. 134, n. 3-4, p. 304-315, 2007.
- JIN, L. Z. et al. Probiotics in poultry: modes of action. **World's Poultry Science Journal**, v. 53, n. 4, p. 351-368, 1997.
- JONES, F. T.; RICKE, S. C. Observations on the history of the development of antimicrobials and their use in poultry feeds. **Poultry science**, v. 82, n. 4, p. 613-617, 2003.
- JONES, M. P. Avian clinical pathology. **Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice**, v. 2, n. 3, p. 663-687, 1999.
- JUKES, T. H. et al. Growth-promoting effect of aureomycin on pigs. **Arch. Biochem.**, v. 26, p. 324-325, 1950.
- JUKES, T. H.; FRANKLIN, A. L.; STOKSTAD, E. L. R. Pteroylglutamic acid antagonists. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 52, n. 8, p. 1336-1341, 1950.
- JUNG, S. J. et al. Effects of galacto-oligosaccharides and a *Bifidobacteria lactis*-based probiotic strain on the growth performance and fecal microflora of broiler chickens. **Poultry science**, v. 87, n. 9, p. 1694-1699, 2008.
- JUNQUEIRA, O. M.; DUARTE, K. F. Resultados de pesquisa com aditivos alimentares no Brasil. **XLII Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Zootecnia**, p. 25-28, 2005.

- JUŚKIEWICZ, J. et al. Performance and gastrointestinal tract metabolism of turkeys fed diets with different contents of fructooligosaccharides. **Poultry science**, v. 85, n. 5, p. 886-891, 2006.
- KAMEL, C. Tracing modes of action and the roles of plant extracts in non-ruminants. **Recent advances in animal nutrition**, p. 135-150, 2001.
- KANEKO, J. J. Serum proteins and the dysproteinemias. In: **Clinical Biochemistry of Domestic Animals (Fifth Edition)**. 1997. p. 117-138.
- KARADAS, F. et al. Dietary essential oils improve the hepatic antioxidative status of broiler chickens. **British poultry science**, v. 55, n. 3, p. 329-334, 2014.
- KHAN, S. H.; IQBAL, J. Recent advances in the role of organic acids in poultry nutrition. **Journal of applied animal research**, v. 44, n. 1, p. 359-369, 2016.
- KIARIE, E.; ROMERO, L. F.; NYACHOTI, C. M. The role of added feed enzymes in promoting gut health in swine and poultry. **Nutrition research reviews**, v. 26, n. 1, p. 71-88, 2013.
- KIM, J. S. et al. Effect of supplementation of multi-microbe probiotic product on growth performance, apparent digestibility, cecal microbiota and small intestinal morphology of broilers. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 96, n. 4, p. 618-626, 2012.
- KOERNER, I. P. et al. Induction of cerebral ischemic tolerance by erythromycin preconditioning reprograms the transcriptional response to ischemia and suppresses inflammation. **Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 106, n. 3, p. 538-547, 2007.
- KORE, A. M. Toxicology of nonsteroidal antiinflammatory drugs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 20, n. 2, p. 419-430, 1990.
- KRISHAN, G.; NARANG, A. Use of essential oils in poultry nutrition: A new approach. **Journal of Advanced Veterinary and Animal Research**, v. 1, n. 4, p. 156-162, 2014.
- LANDECKER, H. Antibiotic resistance and the biology of history. **Body & Society**, v. 22, n. 4, p. 19-52, 2016.
- LANDERS, T. F. et al. A review of antibiotic use in food, animals: perspective, policy and potential. **Public Health Reports**, v. 127, p.4-22, 2012.
- LANDMAN, W. J. M.; MATTHIJS, M. G. R.; VAN ECK, J. H. H. Effect of anti-inflammatory drugs on colibacillosis lesions in broilers after Infectious Bronchitis Virus and subsequent Escherichia coli infection. **Veterinary Quarterly**, v. 32, n. 1, p. 25-29, 2012.

- LANGHOUT, P. New additives for broiler chickens. **World poultry**, v. 16, n. 3, p. 22-27, 2000.
- LATIMER, K. S.; BIENZLE, D. Determination and interpretation of the avian leukogram. **Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia** p. 417-432, 2000.
- LEE, K. W. et al. Effects of dietary essential oil components on growth performance, digestive enzymes and lipid metabolism in female broiler chickens. **British poultry science**, v. 44, n. 3, p. 450-457, 2003.
- LEE, K. W. et al. Effects of direct-fed microbials on growth performance, gut morphometry, and immune characteristics in broiler chickens. **Poultry Science**, v. 89, n. 2, p. 203-216, 2010.
- LEE, K. W. et al. Bacillus subtilis-based direct-fed microbials augment macrophage function in broiler chickens. **Research in Veterinary Science**, v. 91, n. 3, p. e87-e91, 2011.
- LEWANDOWSKI, A. H.; CAMPBELL, T. W.; HARRISON, G. J. Clinical chemistries. **Clinical avian medicine and surgery**, v. 60, p. 192-200, 1986.
- LILLY, D. M.; STILLWELL, R. H. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. **Science**, v. 147, n. 3659, p. 747-748, 1965.
- LUMEIJ, J. T. et al. Changes in plasma chemistry after drug-induced liver disease or muscle necrosis in racing pigeons (*Columba livia domestica*). **Avian Pathology**, v. 17, n. 4, p. 865-874, 1988.
- LUMEIJ, J. T. Avian clinical biochemistry. In: **Kaneko J. J., Harvey J. W., Bruss M. L. (Fifth Edition): Clinical Biochemistry of Domestic Animals**, San Diego, Academic Press, 1997. p. 857-883.
- MAIOLINO, R. et al. Research on the efficiency of probiotics in diets for broiler chickens. In: **Nutr. Abstr. Rev. Ser. B**. 1992. p. 482.
- MÁTHÉ, A. K. O. S. Essential oils–biochemistry, production and utilisation. **Phytogenics in Animal Nutrition. Natural Concepts to Optimize Gut Health and Performance**, p. 1-18, 2009.
- MCBRIDE, B. W.; KELLY, J. M. Energy cost of absorption and metabolism in the ruminant gastrointestinal tract and liver: a review. **Journal of Animal Science**, v. 68, n. 9, p. 2997-3010, 1990.
- MCDANIEL, C. D. et al. Response of layer breeders to dietary acetylsalicylic acid. 1. Effects on hen performance and eggshell quality. **Poultry science**, v. 72, n. 6, p. 1084-1092, 1993.
- MCGEOWN, D. et al. Effect of carprofen on lameness in broiler chickens. **The Veterinary Record**, v. 144, n. 24, p. 668, 1999.

- MELGAÇO, S. S. C. et al. Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 43, n. 4, p. 382-390, 2010.
- MELO, Danylo Noletto de Sousa et al. Efeitos do uso de glicocorticoides sobre o metabolismo da glicose em ratos: estudo comparativo entre dexametasona e prednisona. **São Luís, Universidade Federal do Maranhão**, 2016.
- MITCHELL, E. B.; JOHNS, J. Avian hematology and related disorders. **Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice**, v. 11, n. 3, p. 501-522, 2008.
- MITCHELL, J. A. et al. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 90, n. 24, p. 11693-11697, 1993.
- MOHAMMED, A. A. Effect of acetyl salicylic acid (ASA) in drinking water on productive performance and blood characteristic of layer hens during heat stress. **International Journal of Poultry Science**, v. 9, n. 4, p. 382-385, 2010.
- MOHN, M. et al. Effect of synbiotic feed additive in comparison to antibiotic growth promoter on performance and health status of broilers. In: **Journal of Dairy Science**. 1111 N DUNLAP AVE, SAVOY, IL 61874 USA: AMER DAIRY SCIENCE ASSOC, 2007. p. 217-217.
- MONTALI, R. J. Comparative pathology of inflammation in the higher vertebrates (reptiles, birds and mammals). 1988.
- MONTESINOS, Andres et al. Effects of meloxicam on hematologic and plasma biochemical analyte values and results of histologic examination of kidney biopsy specimens of African grey parrots (*Psittacus erithacus*). **Journal of avian medicine and surgery**, v. 29, n. 1, p. 1-8, 2015.
- MOORE, P. R. et al. Use of sulfasuxidine, streptothricin, and streptomycin in nutritional studies with the chick. **J. biol. Chem**, v. 165, n. 2, p. 437-441, 1946.
- NASERI, K. G.; RAHIMI, S.; KHAKI, P. Comparison of the effects of probiotic, organic acid and medicinal plant on *Campylobacter jejuni* challenged broiler chickens. **Journal of Agricultural Science and Technology**, v. 14, p. 1485-1496, 2012.
- NAYEBPOR, M.; FARHOMAND, P.; HASHEMI, A. Effects of different levels of direct fed microbial (Primalac) on growth performance and humoral immune response in broiler chickens. **J. Anim. Vet. Adv**, v. 6, n. 11, p. 1308-1313, 2007.
- NETO, JM Ferreira; VIANA, E. S.; MAGALHÃES, L. M. **Patologia clínica veterinária**. Rabelo e Brasil, 1977. (p. 293).

- NEU, H. C. The crisis in antibiotic resistance. **Science**, v. 257, n. 5073, p. 1064-1073, 1992.
- NOBLE, S.; BALFOUR, J. A. Meloxicam. **Drugs**, v. 51, n. 3, p. 424-30; discussion 431-32, 1996.
- ODA, H.; KADOTA, J.; KOHNO, S.; HARA, K. Erythromycin inhibits neutrophil chemotaxis in bronchoalveoli of diffuse panbronchiolitis. **Chest**, v.106, p. 1116-1123, 1994.
- OLIVER, J. C.; BIRRENKOTT JR, G. P. Response of broilers to hyperthermic stress following treatment with a new cyclo-oxygenase inhibitor. **Poultry science**, v. 61, n. 6, p. 1069-1072, 1982.
- PARKER, D. S.; ARMSTRONG, D. G. Antibiotic feed additives and livestock production. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 46, p. 415–421, 1987.
- PATTEN, J. D.; WALDROUP, P. W. Use of organic acids in broiler diets. **Poultry Science**, v. 67, n. 8, p. 1178-1182, 1988.
- PATTERSON, J. A.; BURKHOLDER, K. M. Application of prebiotics and probiotics in poultry production. **Poultry science**, v. 82, n. 4, p. 627-631, 2003.
- PAUL-MURPHY, J.; LUDDERS, J. W. Avian analgesia. **Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice**, v. 4, n. 1, p. 35-45, 2001.
- PIRGOZLIEV, V. et al. Growth performance and endogenous losses of broilers fed wheat-based diets with and without essential oils and xylanase supplementation. **Poultry science**, v. 94, n. 6, p. 1227-1232, 2015.
- POŻNIAK, B. et al. Adverse effects associated with high-dose acetylsalicylic acid and sodium salicylate treatment in broilers. **British poultry science**, v. 53, n. 6, p. 777-783, 2012.
- POŻNIAK, B. et al. Comparative pharmacokinetics of acetylsalicylic acid and sodium salicylate in chickens and turkeys. **British poultry science**, v. 54, n. 4, p. 538-544, 2013.
- POŻNIAK, B. et al. Influence of salicylate administration on weight gain and serum biochemical parameters in broiler chickens. **Medycyna Weterynaryjna**, v. 66, n. 10, p. 675-679, 2010.
- PROUDFOOT, F. G.; HULAN, H. W. Effects of dietary aspirin (acetylsalicylic acid) on the incidence of sudden death syndrome and the general performance of broiler chickens. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 63, n. 2, p. 469-471, 1983.

- REID, B. L. et al. Effect of acetyl-salicylic acid and oxytetracycline on the performance of White Leghorn breeders and broiler chicks. **Poultry Science**, v. 43, n. 4, p. 880-884, 1964.
- REID, G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 30, n. 1, p. 17-25, 2016.
- RICKE, S. C. Perspectives on the use of organic acids and short chain fatty acids as antimicrobials. **Poultry science**, v. 82, n. 4, p. 632-639, 2003.
- ROBERTS, L. J.; MORROW, J. D. Analgésico-antipiréticos, agentes antiinflamatórios e fármacos utilizados no tratamento da gota. **HARDMAN, JG; LIMBIRD, LE As bases farmacológicas da terapêutica**, v. 10, p. 517-550, 2003.
- RODER, J. D. et al. Bioavailability and pharmacokinetics of ibuprofen in the broiler chicken. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 19, n. 3, p. 200-204, 1996.
- ROSHANFEKR, H.; MAMOOEE, M. Effect of dietary antibiotic, probiotic and prebiotic as growth promoters, on growth performance, carcass characteristics and hematological indices of broiler chickens. **Pak J Biol Sci**, v. 12, p. 52-7, 2009.
- ROSTAGNO, H. S. et al. Tabelas brasileiras para aves e suínos: composição de alimentos e exigências nutricionais. **3. ed.** – Viçosa, MG: UFV, DZO, 2011, 252p.
- ROTH, G. J.; SIOK, C. J. Acetylation of the NH₂-terminal serine of prostaglandin synthetase by aspirin. **Journal of Biological Chemistry**, v. 253, n. 11, p. 3782-3784, 1978.
- SALIM, H. M. et al. Supplementation of direct-fed microbials as an alternative to antibiotic on growth performance, immune response, cecal microbial population, and ileal morphology of broiler chickens. **Poultry science**, v. 92, n. 8, p. 2084-2090, 2013.
- SALINAS-CHAVIRA, J. et al. Comparative effects of virginiamycin supplementation on characteristics of growth-performance, dietary energetics, and digestion of calf-fed Holstein steers. **Journal of Animal Science**, v. 87, n. 12, p. 4101-4108, 2009.
- SAMLI, H. E. et al. Effects of *Enterococcus faecium* and dried whey on broiler performance, gut histomorphology and intestinal microbiota. **Archives of animal nutrition**, v. 61, n. 1, p. 42-49, 2007.
- SANDERS, M. E.; HUIS, J. Bringing a probiotic-containing functional food to the market: microbiological, product, regulatory and labeling issues. In: **Lactic Acid Bacteria: Genetics, Metabolism and Applications**. Springer, Dordrecht, 1999. p. 293-315.

- SCHMIDT, E. M. S. et al. Patologia clínica em aves de produção—uma ferramenta para monitorar a sanidade avícola—revisão. **Archives of Veterinary Science**, v. 12, n. 3, 2007.
- SEN, S. et al. Effect of supplementation of *Bacillus subtilis* LS 1-2 to broiler diets on growth performance, nutrient retention, caecal microbiology and small intestinal morphology. **Research in Veterinary Science**, v. 93, n. 1, p. 264-268, 2012.
- SETHIYA, N. K. Review on Natural Growth Promoters Available for Improving Gut Health of Poultry: An Alternative to Antibiotic Growth Promoters. **Asian Journal of Poultry Science**, v. 10, n. 1, p. 1 – 29, 2016.
- SHAHIDI, S.; MAZIAR, Y.; DELARAM, N. Z. Influence of dietary organic acids supplementation on reproductive performance of freshwater Angelfish (*Pterophyllum scalare*). **Global Vet**, v. 13, p. 373-377, 2014.
- SPINOSA, H. S.; TÁRRAGA, K. M. Considerações gerais sobre os antimicrobianos. **SPINOSA, HA; GORNIAC, SL; BERNARDI, MM Farmacologia aplicada à medicina veterinária, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan SA**, v. 5, p. 409 - 417, 2011.
- STANCZUK, J. et al. Indices of response of young turkeys to diets containing mannan-oligosaccharide or inulin. **Veterinarija ir Zootechnika**, v. 31, n. 53, 2005.
- STARR, M. P.; REYNOLDS, D. M. Streptomycin resistance of coliform bacteria from turkeys fed streptomycin. **American Journal of Public Health and the Nations Health**, v. 41, n. 11_Pt_1, p. 1375-1380, 1951.
- STILBORN, H. L. et al. Ascorbic acid and acetylsalicylic acid (aspirin) in the diet of broilers maintained under heat stress conditions. **Poultry Science**, v. 67, n. 8, p. 1183-1187, 1988.
- SUMMA, N. M. et al. Evaluation of high dosages of oral meloxicam in American kestrels (*Falco sparverius*). **Journal of avian medicine and surgery**, v. 31, n. 2, p. 108-116, 2017.
- TANG, K. L. et al. Restricting the use of antibiotics in food-producing animals and its associations with antibiotic resistance in food-producing animals and human beings: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Planetary Health**, v. 1, n. 8, p. e316-e327, 2017.
- TAUBER, S. C.; NAU, R. Immunomodulatory properties of antibiotics. **Current Molecular Pharmacology**, v. 1, p. 68-79, 2008.
- TEGEDER, I.; PFEILSCHIFTER, J.; GEISLINGER, G. Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors. **The FASEB Journal**, v. 15, n. 12, p. 2057-2072, 2001.

- THACKER, P. A. Alternatives to antibiotics as growth promoters for use in swine production: a review. **Journal of animal science and biotechnology**, v. 4, n. 1, p. 35, 2013.
- THOMAS, J. M. et al. Effect of increasing dietary levels of acetyl-salicylic acid on performance and cecal microbial counts of white leghorn pullets. **Poultry science**, v. 45, p. 1313-1317, 1966.
- THOMPSON, J. L.; HINTON, M. Antibacterial activity of formic and propionic acids in the diet of hens on Salmonellas in the crop. **British poultry science**, v. 38, n. 1, p. 59-65, 1997.
- TIIHONEN, K. et al. The effect of feeding essential oils on broiler performance and gut microbiota. **British Poultry Science**, v. 51, n. 3, p. 381-392, 2010.
- TIMMERMAN, H. M. et al. Monostrain, multistrain and multispecies probiotics—a comparison of functionality and efficacy. **International journal of food microbiology**, v. 96, n. 3, p. 219-233, 2004.
- VAN DE BRAAK, S. A. A. J.; LEIJTEN, G. C. J. J. Essential oils and oleoresins: a survey in the Netherlands and other major markets in the European Union. **CBI, Centre for the Promotion of Imports from Developing Countries, Rotterdam**, v. 116, 1999.
- VAN DER WIELEN, P. W. J. J. et al. Role of volatile fatty acids in development of the cecal microflora in broiler chickens during growth. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 66, n. 6, p. 2536-2540, 2000.
- VAN IMMERSEEL, F. et al. The use of organic acids to combat Salmonella in poultry: a mechanistic explanation of the efficacy. **Avian Pathology**, v. 35, n. 3, p. 182-188, 2006.
- VENTOLA, C. L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 40, n. 4, p. 277, 2015
- VERMEULEN, B. et al. Effect of ibuprofen on coccidiosis in broiler chickens. **Avian diseases**, v. 48, n. 1, p. 68-76, 2004.
- VERMEULEN, B.; REMON, J. P. The oral bioavailability of ibuprofen enantiomers in broiler chickens. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 24, n. 2, p. 105-109, 2001.
- VERSTEGEN, M. W. A.; WILLIAMS, B. A. Alternatives to the use of antibiotics as growth promoters for monogastric animals. **Animal biotechnology**, v. 13, n. 1, p. 113-127, 2002.

- VIVEROS, A. et al. Effects of dietary polyphenol-rich grape products on intestinal microflora and gut morphology in broiler chicks. **Poultry science**, v. 90, n. 3, p. 566-578, 2011.
- WATKINS, B. A.; KRATZER, F. H. Drinking water treatment with a commercial preparation of a concentrated Lactobacillus culture for broiler chickens. **Poultry Science**, v. 63, n. 8, p. 1671-1673, 1984.
- WEN, L. F.; HE, J. G. Dose–response effects of an antimicrobial peptide, a cecropin hybrid, on growth performance, nutrient utilisation, bacterial counts in the digesta and intestinal morphology in broilers. **British Journal of Nutrition**, v. 108, n. 10, p. 1756-1763, 2012.
- WHELTON, A.; WATSON, A. J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. In: **Clinical Nephrotoxins**. Springer, Dordrecht, 1998. p. 203-216.
- WINDISCH, W. et al. Use of phytogenic products as feed additives for swine and poultry 1. **Journal of animal science**, v. 86, n. 14_suppl, p. E140-E148, 2008.
- WOLOWCZUK, I. et al. Feeding our immune system: impact on metabolism. **Clinical and Developmental Immunology**, v. 2008, 2008.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Stop using antibiotics in healthy animals to prevent the spread of antibiotic resistance. **November**, 2017. Disponível em: < <https://www.who.int/news-room/detail/07-11-2017-stop-using-antibiotics-in-healthy-animals-to-prevent-the-spread-of-antibiotic-resistance>>. Acesso em: 27 dez. 2018.
- WRIGHT, Gerard D. Antibiotic adjuvants: rescuing antibiotics from resistance. **Trends in Microbiology**, v. 24, n. 11, p. 862-871, 2016.
- XAVIER, F. G.; MARUO, V. M.; SPINOSA, H. S. Toxicologia dos medicamentos. Spinosa, HS; Górniak, SL; Palermo-Neto, J. **Toxicologia aplicada à medicina veterinária**, v. 1, p. 117-133, 2008.
- YANG, Y.; IJI, P. A.; CHOCT, M. Dietary modulation of gut microflora in broiler chickens: a review of the role of six kinds of alternatives to in-feed antibiotics. **World's Poultry Science Journal**, v. 65, n. 1, p. 97-114, 2009.
- ZHANG, H. Y. et al. The effects of Forsythia suspensa extract and berberine on growth performance, immunity, antioxidant activities, and intestinal microbiota in broilers under high stocking density. **Poultry science**, v. 92, n. 8, p. 1981-1988, 2013.