**Universidade de São Paulo
Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”**

Nucleotídeos na alimentação de leitões recém-desmamados

Carla de Andrade

Tese apresentada para obtenção do título de Doutora em
Ciências. Área de concentração: Ciência Animal e
Pastagens

**Piracicaba
2013**

Carla de Andrade
Zootecnista

Nucleotídeos na alimentação de leitões recém-desmamados

Orientador:
Prof. Dr. **VALDOMIRO SHIGUERU MIYADA**

Tese apresentada para obtenção do título de Doutora em
Ciências. Área de concentração: Ciência Animal e
Pastagens

**Piracicaba
2013**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
DIVISÃO DE BIBLIOTECA - ESALQ/USP**

Andrade, Carla de
Nucleotídeos na alimentação de leitões recém-desmamados / Carla de Andrade. - -
Piracicaba, 2013.
80 p: il.

Tese (Doutorado) - - Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz", 2013.

1. Aditivos de ração 2. Desempenho 3. Diarreia 4. Dieta animal 5. Histologia
intestinal 6. Microbiota intestinal 7. Morfometria 8. Nucleotídeos I. Título

CDD 636.4085
A553n

"Permitida a cópia total ou parcial deste documento, desde que citada a fonte – O autor"

A **Deus**,

Pela fé que me faz superar todos os obstáculos.

DEDICO

Ao meu pai (*in memoriam*),

Luiz Carlos de Andrade, por me incentivar em todos os momentos, com palavras sábias e inúmeros gestos de carinho e amor. Levarei eternamente a lembrança do seu caráter e dignidade.

A minha mãe,

Neusa Bortolussi de Andrade, pela dedicação e amor à família. O maior exemplo de força e batalha, que procuro seguir incondicionalmente.

As minhas irmãs e amigas,

Fernanda de Andrade e Fabiana de Andrade, razões de tudo que realizo.

Com todo o carinho e gratidão,

OFEREÇO

AGRADECIMENTOS

À Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz” - Universidade de São Paulo e ao Departamento de Zootecnia, pela oportunidade de realização do curso.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, pela concessão da bolsa de estudos (Processo 2010/07318-8) e do Auxílio à Pesquisa (Processo 2010/11001-0).

Ao Prof. Dr. Valdomiro Shigueru Miyada, pela orientação, por todos os ensinamentos, por seus valiosos conselhos e por confiar em meu trabalho. Agradeço pela oportunidade.

Ao Prof. Dr. José Fernando Machado Menten, que sempre esteve disposto em compartilhar seu conhecimento, enriquecendo minha formação.

Ao Prof. Dr. José Eurico Bossebon Cyrino (Zico), pelos conselhos e palavras sábias e divertidas.

Aos demais professores do Departamento de Zootecnia da ESALQ.

Ao Prof. Dr. Sung Woo Kim, por me receber durante seis meses na Universidade Estadual da Carolina do Norte, Raleigh, USA, para a realização do estágio no exterior, como parte das atividades do doutorado. Agradeço pela valiosa oportunidade.

Ao Prof. Dirlei Antonio Berto, por ser sempre solícito, com sugestões pertinentes e enriquecedoras.

À Prof^a. Jacinta, por ter participado do Exame de Qualificação e por todas as suas contribuições.

Ao Prof. Antonio Augusto Bianchi, pelas divertidas aulas de inglês.

À empresa ICC Industrial Comércio Exportação e Importação Ltda, pela doação do produto utilizado nas dietas experimentais.

À empresa Nutron Alimentos Ltda., pela doação de ingredientes essenciais para a fabricação das dietas experimentais.

Ao laboratório CBO análises laboratoriais, em especial à Oneida Vasconcelos Vieira e à Rosa Maria R. Silva, pela atenção despendida na realização das análises microbiológicas.

À equipe de alunos da Suinocultura: Vivian Vezzoni de Almeida, Maicon Sbardella e Danilo Perina, por contribuírem de diversas formas na realização deste trabalho.

Ao grupo de alunos da Avicultura: Rafaela Pereira, Leonardo Willian, Kellen Cristiane Zavarize, Gislaine Romano, Michele Bernardino de Lima, Cristiano Bortoluzzi, Naiara Simarro Fagundes e Glaucia S. Napyt Komatsu, pelos momentos de convivência.

Aos funcionários do Setor de Suinocultura do Departamento de Zootecnia da ESALQ/USP, José Pires Alves Sobrinho (Pires), Gilberto Aliberti Junior (Giba) e Leonilço Ramos (Léo), pela troca de experiências e imensa colaboração para a realização do experimento.

Ao funcionário da Fábrica de Ração do Departamento de Zootecnia da ESALQ/USP, Antônio Carlos Oliva (Carlão), por estar sempre disponível quando solicitada sua ajuda, trabalhando com disposição e bom humor.

Aos funcionários de campo do Departamento de Zootecnia da ESALQ/USP, José Augusto Alves (Gusto), Sr. Mário Aguiar, Ednézio Klimasewski, Gilberto Duarte, Sr. Antônio Ladeira, Otávio Birolo, Alexandre Soares, Luis Fernando Rocha, Francisco Oliveira, Airton Bonato, e em especial ao José Knapik (Gaúcho) e Paulo Marcos de Oliveira (Paulinho), por me ajudarem com imensa dedicação e boa vontade.

Aos funcionários e colegas do Departamento de Zootecnia da ESALQ/USP, José Henrique Rocha (Ike), Bruna Alves e Célia Regina, por todo o auxílio durante o curso.

À amiga Mariana Caetano, por estar sempre ao meu lado, pelos agradáveis momentos e pelas nossas conversas longas e divertidas.

À amiga Vivian Vezzoni de Almeida, por compartilhar, desde o Programa de Mestrado, momentos de parceria, auxiliando de diversas formas para a conclusão deste trabalho.

À amiga Petra L. Y. C. Chang, pela sua amizade e auxílio, especialmente no estágio realizado na Universidade Estadual da Carolina do Norte, Raleigh, USA.

Ao amigo Leandro Batista Costa, por auxiliar na co-autoria de artigos e resumos e por todos os momentos que compartilhamos.

À Fabianne L. Silva, pelo auxílio na análise estatística dos dados.

Ao Bernardo Berenchtein, pela colaboração durante a condução do experimento.

Aos fiéis amigos que sempre me apoiaram: Renata La Guardia Nave, Samira Rodrigues Baldin, Marcela Tocchet, Ana Beatriz Traldi, Ari da Silva Fonseca Filho, Ângela Esteves Modesto, Rosiley Soares da Costa e Thais Soares da Costa.

Aos primos queridos Marcel Levy de Andrade, Rodrigo Sanches, Alexandre Sanches, Luciano José de Andrade e Paulo Roberto de Andrade (Bebeco) e ao meu cunhado Walter Bueno da Silva, pelos momentos vividos.

À toda minha família, pelo apoio e momentos de descontração vividos.

A todos que de maneira direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho.

BIOGRAFIA

CARLA DE ANDRADE, filha de Luiz Carlos de Andrade (*in memorian*) e Neusa Bortolussi de Andrade, nasceu em Santa Bárbara d'Oeste, SP, no dia 03 de agosto de 1981.

Em março de 2001, ingressou no curso de graduação em Zootecnia pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Câmpus de Botucatu, SP, onde obteve o título de Zootecnista, no dia 10 de novembro de 2005.

No período de 12 de dezembro de 2005 a 01 de janeiro de 2008, atuou como Zootecnista no Fomento Agropecuário de suínos, na empresa Sadia S/A, localizada em Toledo, PR, auxiliando na assistência técnica aos produtores de suínos da região.

Em 18 de fevereiro de 2008, ingressou no Programa de Pós-Graduação em "Ciência Animal e Pastagens", nível Mestrado, da Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz" (ESALQ), da Universidade de São Paulo (USP), em Piracicaba, SP, onde obteve, em 22 de janeiro de 2010, o título de Mestre em Ciências, sob orientação do Prof. Dr. Valdomiro Shigueru Miyada.

Em 19 de fevereiro de 2010, ingressou no Programa de Pós-Graduação em "Ciência Animal e Pastagens", nível Doutorado, da Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz" (ESALQ), da Universidade de São Paulo (USP), em Piracicaba, SP. Como parte das atividades do doutorado, no período de 09 de abril a 05 de outubro de 2012, participou de um Programa de Treinamento no Exterior, junto ao Departamento de Zootecnia da Universidade Estadual da Carolina do Norte, em Raleigh, NC, sob orientação do Prof. Dr. Sung Woo Kim. Em janeiro de 2013 submeteu Tese, pela Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz" (ESALQ), para obtenção do título de Doutora em Ciências, sob orientação do Prof. Dr. Valdomiro Shigueru Miyada.

SUMÁRIO

RESUMO	11
ABSTRACT	13
LISTA DE FIGURAS	15
LISTA DE TABELAS	17
1 INTRODUÇÃO.....	19
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	21
2.1 Considerações iniciais sobre o desmame.....	21
2.2 Desenvolvimento do trato gastrointestinal de leitões recém-desmamados	22
2.3 Alterações morfológicas no epitélio intestinal	23
2.4 Microbiota intestinal	25
2.5 Diarreia pós-desmame.....	26
2.6 Desafio nutricional no pós-desmame.....	27
2.7 Nucleotídeos	29
2.7.1 Estrutura química dos nucleotídeos.....	29
2.7.2 Digestão e absorção dos nucleotídeos da dieta.....	30
2.7.3 Metabolismo das purinas e pirimidinas	32
2.7.4 Importância dos nucleotídeos na nutrição de leitões.....	33
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	37
3.1 Instalações experimentais	37
3.2 Tratamentos e dietas basais	37
3.3 Experimento	41
3.3.1 Desempenho	41
3.3.2 Frequência de diarreia	41
3.3.3 Morfometria de órgãos	41
3.3.4 Histologia do epitélio intestinal.....	42
3.3.5 Microbiota intestinal.....	42
3.3.6 Delineamento experimental e análise dos dados	43
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
4.1 Desempenho	45
4.2 Frequência de diarreia	49
4.3 Morfometria de órgãos	50
4.4 Histologia do epitélio intestinal.....	52

4.5 Microbiota intestinal	53
5 CONCLUSÕES	57
REFERÊNCIAS.....	59
APÊNDICES.....	69

RESUMO

Nucleotídeos na alimentação de leitões recém-desmamados

Foram utilizados 160 leitões recém-desmamados, com peso médio inicial de $6,43 \pm 0,71$ kg, com o objetivo de avaliar os efeitos dos nucleotídeos sobre o desempenho, a frequência de diarreia, a morfometria de órgãos, a histologia do epitélio intestinal e a microbiota intestinal. Foram testados cinco tratamentos em um experimento em blocos casualizados, com oito repetições (blocos) por tratamento e quatro animais por unidade experimental (dois machos castrados e duas fêmeas). Os tratamentos foram: dieta basal à base de milho, farelo de soja, derivados lácteos e plasma com inclusão de 120 ppm de clorohidroquinolina (antimicrobiano) e dieta basal contendo 0, 100, 150 e 200 ppm de nucleotídeos. Para a determinação das variáveis de desempenho, os animais foram pesados ao 1º, 14º e 34º dia de experimentação e foram quantificadas as rações fornecidas e desperdiçadas. Para avaliar a frequência de diarreia, foram observadas presença e ausência de diarreia na baia, diariamente, no período da manhã. Ao final do experimento, um animal de cada baia (unidade experimental) foi abatido para avaliação da morfometria de órgãos (estômago vazio, intestino delgado vazio, pâncreas, fígado e baço) e da histologia do epitélio intestinal (altura e largura de vilosidade, profundidade de cripta, relação altura de vilosidade: profundidade de cripta), além da coleta de amostras do conteúdo do duodeno e do jejuno para avaliação da microbiota intestinal dos leitões (mesófilos, Gram positivos totais, Gram negativos totais, *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus* e *Clostridium perfringens*). No período de 1 a 14 dias de experimentação, as variáveis de desempenho não foram influenciadas ($P > 0,05$) pelos tratamentos. Para o período total (1 a 34 dias), houve efeito linear benéfico da inclusão dos nucleotídeos no peso final ($P = 0,005$; $P_{34} = 0,0033X + 23,657$, $R^2 = 0,87$) e no ganho diário de peso ($P = 0,008$; $GDP = 0,0002X + 0,4955$, $R^2 = 0,83$) dos animais. Os leitões alimentados com o antibiótico tiveram menor ($P = 0,049$) frequência de diarreia comparados aos animais alimentados com nucleotídeos no período de 1 a 14 dias de experimentação. Por outro lado, no período de 1 a 34 dias de experimentação, os tratamentos não afetaram ($P > 0,05$) a frequência de diarreia, a morfometria de órgãos, a histologia do epitélio intestinal e a microbiota intestinal. Assim, de maneira geral, a inclusão de até 200 ppm de nucleotídeos em dietas complexas para leitões recém-desmamados melhora o desempenho dos animais, sem afetar a frequência de diarreia, a morfometria de órgãos, a histologia do epitélio intestinal e a microbiota intestinal de leitões na fase de creche.

Palavras-chave: Desempenho; Diarreia; Histologia; Microbiota; Morfometria; Suínos

ABSTRACT

Nucleotides in weanling pig diets

The purpose of this study was to evaluate the effects of dietary nucleotide levels on performance, occurrence of diarrhea, organ morphometry, intestinal histology and intestinal microbiota of weanling pigs fed complex diets containing corn, soybean meal, milk products, and spray-dried plasma. One hundred and sixty 21d-weaned pigs, averaging 6.43 ± 0.71 kg BW, were used in a randomized complete block design experiment with 5 treatments, 8 replications (blocks) per treatment and 4 animals per experimental unit (pen). The treatments were: basal diet with 120 ppm of chloro-hydroxyquinoline (antimicrobial treatment), and basal diet with 0, 100, 150, and 200 ppm of nucleotides. The ADG, ADFI, G:F and occurrence of diarrhea were calculated during 1 to 14 and 1 to 34 d of experimental period. A day after the end of the experimental period, an animal from each pen was slaughtered to evaluate of organ morphometry (empty stomach, empty small intestine, pancreas, liver and spleen), intestinal histology (villus height, villus width, crypt depth and villus height-to-crypt depth ratio), and intestinal microbiota (mesophiles, Gram-positive bacteria, Gram-negative bacteria, *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus* spp., and *Clostridium perfringens*). During 1-14 d of experimental period, performance was not affected ($P>0.05$) by treatments. For the total experimental period (1-34 d), beneficial linear effects of dietary levels of nucleotides on final BW ($P=0.005$; $BW = 0.0033X + 23.657$, $R^2 = 0.87$) and ADG ($P = 0.008$; $ADG = 0.0002X + 0.4955$, $R^2 = 0.83$) were observed, but not ($P>0.05$) on ADFI and G:F. Pigs fed antimicrobial treatment had lower ($P=0.049$) occurrence of diarrhea from d 1 to 14 than those fed nucleotide treatments. However, for the total experimental period (1-34 d), treatments did not affect ($P>0.05$) occurrence of diarrhea, organ morphometry, intestinal histology and intestinal microbiota. Therefore, adding up to 200 ppm of dietary nucleotides to complex diets for weanling pigs showed beneficial effect on growth performance, without affecting organ morphometry, intestinal histology, intestinal microbiota and occurrence of diarrhea of nursery pigs.

Keywords: Diarrhea; Histology; Microbiota; Morphometry; Performance; Swine

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química de um nucleotídeo: ATP – trifosfato de adenosina.	30
Figura 2 – Digestão dos ácidos nucleicos da dieta.....	31
Figura 3 – Metabolismo das pirimidinas	32
Figura 4 – Metabolismo das purinas	33
Figura 5 – Raspagem para coleta de amostras de conteúdo intestinal para avaliação da microbiota intestinal dos leitões	43
Figura 6 – Efeito dos níveis ($P=0,005$) de nucleotídeos na dieta sobre o peso vivo dos leitões aos 34 dias (P34) de experimentação	47
Figura 7 – Efeito dos níveis ($P=0,008$) de nucleotídeos na dieta sobre o ganho diário de peso (GDP) dos leitões no período de 1 a 34 dias de experimentação	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características do produto comercial utilizado	37
Tabela 2 – Composição percentual e valores calculados das dietas pré-iniciais.....	39
Tabela 3 – Composição percentual e valores calculados das dietas iniciais	40
Tabela 4 – Médias de peso vivo inicial (PI), peso vivo aos 14 dias (P14), consumo diário de ração (CDR), ganho diário de peso (GDP) e conversão alimentar (CA) para o período de 1 a 14 dias de experimentação	45
Tabela 5 – Médias de peso vivo inicial (PI), peso vivo aos 34 dias (P34), consumo diário de ração (CDR), ganho diário de peso (GDP) e conversão alimentar (CA) para o período de 1 a 34 dias de experimentação	47
Tabela 6 – Médias da percentagem (%) de dias com diarreia, nos períodos de 1 a 14 e de 1 a 34 dias de experimentação, em função dos tratamentos	49
Tabela 7 – Médias do peso vivo dos animais abatidos aos 34 dias (P34), dos pesos relativos (porcentagem do peso vivo) dos órgãos digestórios, do baço, do comprimento do intestino delgado (comp. ID), do comprimento relativo (CR) e da relação peso:comprimento do intestino delgado (P:C), em função dos tratamentos	51
Tabela 8 – Médias dos valores de altura das vilosidades (AV), de profundidade das criptas (PC), de relação da altura de vilosidade:profundidade de cripta (AV:PC) e de largura das vilosidades (LV) do duodeno e do jejuno, em função dos tratamentos.....	52
Tabela 9 – Médias de microrganismos mesófilos, Gram negativos totais, Gram positivos totais, <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Clostridium perfringens</i> e <i>Escherichia coli</i> no conteúdo do duodeno e do jejuno dos leitões, em função dos tratamentos.....	54

1 INTRODUÇÃO

A carne suína é uma das fontes de proteína animal com maior destaque no mundo, devendo alcançar, em 2012, o recorde de 103,40 milhões de toneladas produzidas (PORKWORLD, 2012). A China liderou o “ranking” de produção em 2011, com 49,50 milhões de toneladas, seguida pela União Européia, os Estados Unidos e o Brasil, este ocupando a 4ª posição, com produção de 3,22 milhões de toneladas (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA PRODUTORA E EXPORTADORA DE CARNE SUÍNA - ABIPECS, 2012). Em relação a 2010, a produção de carne suína no Brasil cresceu 4,9% e, para 2012, estima-se crescimento moderado, de até 2% (MACHADO, 2012). Além disso, em 2011, o consumo de carne suína no Brasil ultrapassou 15,0 kg/habitante.ano (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS CRIADORES DE SUÍNOS - ABCS, 2011).

Na suinocultura brasileira, a produção industrial se destaca frente à suinocultura de subsistência (MIELE; MACHADO, 2010). Com o aumento da produção tecnificada, além das mudanças organizacionais, ocorrem avanços tecnológicos em genética, sanidade, nutrição, instalações, manejo e bem-estar animal, com aumento da eficiência técnica (melhor conversão alimentar e maior produtividade das matrizes) e da qualidade dos animais entregues ao abate, que apresentam maior rendimento de carne magra na carcaça (MIELE; MACHADO, 2010).

Um dos avanços nas práticas de manejo é o desmame dos suínos aos 21 dias de idade, realizado na maior parte dos países produtores de suínos, incluindo o Brasil (MARION et al., 2002). Apesar de promover aumento na produtividade do plantel, esta prática predispõe os leitões a condições estressantes, que podem ocasionar alterações histológicas e fisiológicas no intestino delgado, como atrofia dos vilos e hiperplasia das células das criptas e, conseqüentemente, reduzir a capacidade de digerir alimentos e absorver nutrientes da dieta (TUCCI et al., 2011).

Uma estratégia de alimentação utilizada na fase pós-desmame é a inclusão de agentes antimicrobianos na dieta, com o intuito de aumentar a taxa de crescimento e a eficiência alimentar dos animais. Os agentes antimicrobianos, utilizados em níveis subterapêuticos, atuam por diferentes mecanismos, como economia de nutrientes, controle de doenças subclínicas, efeito protetor contra a produção de toxinas no trato gastrointestinal e efeito metabólico, permitindo, dessa forma, melhorias no desempenho de diferentes espécies animais (COMPÊNDIO BRASILEIRO DE ALIMENTAÇÃO ANIMAL, 2009). No entanto, o seu uso vem sendo restringido ou banido do cenário agropecuário, devido à polêmica gerada pela possível seleção de bactérias resistentes aos antimicrobianos (McDERMOTT et al.,

2002). Estas bactérias podem induzir a resistência para bactérias patogênicas aos humanos, o que caracteriza a resistência cruzada. Além disso, outra preocupação é a ação residual dos antibióticos no meio ambiente (ABREU et al., 2010; BRUMANO; GATTÁS, 2009; MANZANILLA et al., 2009). Diante deste cenário, torna-se necessária a realização de estudos sobre aditivos alternativos aos antibióticos, incluindo os nucleotídeos.

Os nucleotídeos são aditivos (COMPÊNDIO BRASILEIRO DE ALIMENTAÇÃO ANIMAL, 2009) que exercem efeitos importantes sobre a manutenção da saúde em animais jovens (ANDRÉS-ELIAS et al., 2007), além de melhorar o desempenho e a morfologia intestinal dos leitões (ANDRADE et al., 2011). O crescimento e a diferenciação das células intestinais são auxiliados pela adição dos nucleotídeos às dietas, uma vez que os nucleotídeos podem controlar a instalação de possíveis patógenos (YU et al., 2002). Com isso, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da inclusão de nucleotídeos nas dietas de leitões recém-desmamados sobre o desempenho, a frequência de diarreia, a morfometria de órgãos, a histologia do epitélio intestinal e a microbiota intestinal.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Considerações iniciais sobre o desmame

A maior parte dos países produtores de suínos, incluindo o Brasil, realiza o desmame dos animais entre 21 e 28 dias de idade (MARION et al., 2002). Na União Europeia, no entanto, a realização do desmame em idade inferior a 28 dias é proibida, exceto em casos em que a saúde das porcas ou dos leitões possa ser prejudicada ou se ficarem comprovadas vantagens para a saúde dos leitões que justifiquem o desmame precoce (EUROPEAN COMMUNITY COMMISSION DIRECTIVE, 2001).

O desmame em idade antecipada é considerado estressante aos leitões, pois a limitação no consumo de ração, a mudança da dieta, a separação da matriz suína, a dificuldade de adaptação ao novo ambiente e o reagrupamento dos animais, associados à imaturidade do sistema digestório, podem acarretar alterações histológicas e fisiológicas no intestino delgado e, conseqüentemente, reduzir a capacidade de digerir alimentos e absorver nutrientes da dieta (TUCCI et al., 2011). Há indicações de que o desempenho (EASTER, 1993), o comportamento (ARAÚJO et al., 2010) e a resposta imunológica (DAVIS et al., 2006) de leitões podem ser prejudicados quando o desmame é realizado precocemente. Em estudo recente (KICK et al., 2012), o desmame realizado aos 14, 21 ou 28 dias não afetou negativamente a adaptação imunológica dos leitões, uma vez que não alterou, por longo período, a população de células T, linfócitos, neutrófilos e os níveis de cortisol plasmático.

Do ponto de vista nutricional, o desmame consiste na mudança da dieta composta exclusivamente pelo leite materno para uma dieta à base de ingredientes vegetais, fornecida na forma seca, para animais com limitada habilidade para sua digestão (MARION et al., 2002). Para garantir adaptação a esse novo cenário, ocorrem mudanças morfológicas no trato gastrointestinal dos animais, como encurtamento das vilosidades intestinais e alterações no peso de alguns órgãos, como o intestino delgado (MARION et al., 2002). Essas alterações podem reduzir a capacidade de digerir alimentos e absorver nutrientes da dieta, predispondo os leitões a diarreias (LALLÈS et al., 2007; MARION et al., 2002). Embora muitos fatores contribuam para essas mudanças morfológicas e estruturais, há fortes evidências de que o baixo consumo de ração seja o mais importante (ARAÚJO et al., 2010; EASTER, 1993; MENOYO et al., 2011; SANTOS et al., 2010), pois pode afetar o crescimento, o metabolismo e a saúde dos leitões (Le DIVIDICH; SÈVE, 2000). O baixo consumo de ração se deve, em parte, à presença dos fatores antinutricionais no farelo de soja (TRINDADE NETO et al.,

2007), como os inibidores de tripsina e as proteínas antigênicas glicinina e β -conglucina, que provocam reação de hipersensibilidade no leitão, levando a distúrbios digestivos e redução no seu crescimento (DREAU et al., 1994; THOMAZ et al., 2011).

Uma das soluções para aumentar a ingestão de ração na fase pós-desmame é o fornecimento de dietas complexas para leitões (QUADROS et al., 2002; TEIXEIRA et al., 2003), estimulando as funções do sistema digestório (KELLY; SMITH; McCRAKEN, 1991) e prevenindo problemas digestivos (TEIXEIRA et al., 2003). Dessa forma, através do uso de ingredientes adequados, é importante garantir que a dieta pós-desmame seja de alta digestibilidade e boa palatabilidade, até que ocorra a maturação do sistema gastrointestinal dos leitões e o ajuste a rações de baixo custo à base de milho e farelo de soja (DONZELE; ABREU; HANNAS, 2002).

2.2 Desenvolvimento do trato gastrointestinal de leitões recém-desmamados

No período anterior ao nascimento, os leitões são preparados para a transição abrupta da aquisição da maioria dos nutrientes via placenta e cordão umbilical para o processamento e absorção dos componentes do leite pelo intestino (BUDDINGTON et al., 2001). O leite possui alguns fatores de crescimento como *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Insulin Like Growth Factor-I* (IGF-I) e *Insulin Like Growth Factor-II* (IGF-II), que promovem o desenvolvimento pós-natal do intestino de animais neonatos (XU; WANG; ZHANG, 2000). Além disso, o leite é rico em glutamina, que atua como fonte de energia imediata para o metabolismo dos enterócitos, melhorando o suporte de energia para o processo absorptivo (BERTECHINI, 2006) e o desenvolvimento do intestino (MARION et al., 2002).

Para os suínos e a maioria dos mamíferos, o período entre o nascimento e o desmame é caracterizado pelo rápido crescimento do intestino (MARION et al., 2002), além de altas taxas de síntese e deposição proteica em relação a outros estágios do desenvolvimento (BUDDINGTON et al., 2001). Nesse período, há alterações na composição e dinâmica da população de enterócitos, com mudanças simultâneas nas características funcionais da mucosa, como a queda na taxa de absorção dos nutrientes. As taxas de absorção dos aminoácidos aspartato, lisina, leucina e metionina na parte inicial do intestino, por exemplo, são altas ao nascimento e diminuem em média 30% nas primeiras 24 horas de aleitamento (BUDDINGTON et al., 2001).

As principais fontes de energia durante a fase de aleitamento são a gordura e a lactose do leite, altamente digestíveis pelo leitão, que serão substituídas na fase de creche por amido e por proteína vegetal, menos digestível que a caseína do leite (PUPA, 2008; TRINDADE NETO et al., 2007). Ainda no aleitamento, a fermentação da lactose pelas bactérias do gênero *Lactobacillus* forma o ácido láctico, que mantém o pH do estômago em níveis baixos, para que ocorra a ativação da pepsina e início da digestão proteica (PARTANEN et al., 2002). A acidificação do estômago é essencial para prevenir a sobrevivência de patógenos no estômago e no intestino delgado e ativar as proteases, que são secretadas na forma de zimogênios (PARTANEN et al., 2002).

Por ocasião do desmame precoce, os leitões possuem o sistema digestório imaturo, com secreção insuficiente de ácido clorídrico (HCl) pelas células parietais, o que compromete a redução do pH estomacal e sua acidificação (PUPA, 2008). Nos dias que antecedem o desmame, é alta a produção das enzimas lactase e lipase e baixa a produção das enzimas amilase e proteases (LINDEMANN et al., 1986). Devido a essa produção enzimática, o leitão está mais apto a digerir alimentos ricos em lactose, como o leite, do que alimentos ricos em cereais como o milho e a soja, que compõem a maior parte das dietas pós-desmame (PUPA, 2008; TRINDADE NETO et al., 2007). Com isso, a fase pós-desmame, considerada crítica para os leitões, é caracterizada por alterações nutricionais e estruturais que podem levar à má absorção de nutrientes, ocorrência de diarreias e queda no ganho de peso (BIAGI et al., 2007).

2.3 Alterações morfológicas no epitélio intestinal

O intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo) é a porção mais longa do sistema digestório, responsável pela digestão final do alimento e absorção dos nutrientes (BOLELI; MAIORKA; MACARI, 2002). No desmame aos 21 dias de idade, o duodeno representa cerca de 10% do comprimento do intestino delgado, o jejuno 78% e o íleo 12% (ADEOLA; KING, 2006).

Nos suínos, a mucosa intestinal apresenta estruturas microscópicas denominadas vilosidades ou vilos, que são revestidos por epitélio simples, constituídos por três tipos de células: células caliciformes, enterócitos e células enteroendócrinas (BOLELI; MAIORKA; MACARI, 2002). Os vilos são extensões da membrana da mucosa, medindo cerca de 300 a 500 µm de comprimento, que têm a área de digestão e absorção aumentadas pela presença de

microvilos com aproximadamente 1 μm de comprimento, cobertos pela glicoproteína glicocálix (MOSENTHIN, 1998). A presença de glicocálix na superfície apical dos microvilos parece estar relacionada com a proteção dos enterócitos contra pH ácidos e ação das enzimas digestivas presentes na digesta (BOLELI; MAIORKA; MACARI, 2002). A densidade e o tamanho das vilosidades, bem como dos microvilos, conferem características próprias a cada segmento do intestino delgado (MACARI, 1995). Em situações normais, as vilosidades do duodeno apresentam-se alongadas, em formato de dedo, como já foi demonstrado por Andrade et al. (2011). No jejuno, os vilos apresentam-se lameliformes, com aspecto folheáceo, semelhantes àqueles relatados nos estudos realizados por Bueno et al. (1994) e Gomes et al. (2007).

O desenvolvimento da mucosa intestinal é decorrente do equilíbrio entre a renovação celular (proliferação e diferenciação), resultante da mitose, sofrida por células localizadas na cripta e ao longo das vilosidades, e a perda de células (extrusão), que ocorre normalmente no ápice das vilosidades, proporcionando um *turnover* celular (síntese-migração-extrusão) constante (GOMES et al., 2007). No entanto, em situações de estresse, a relação altura de vilosidade:profundidade de cripta, a área de superfície dos microvilos e o número de células caliciformes ficam reduzidos (BUENO et al., 1994). Além disso, em casos de diarreia crônica, há encurtamento na altura das vilosidades intestinais e aprofundamento das criptas, sugerindo que a aderência das bactérias patogênicas no epitélio intestinal pode também alterar a sua estrutura (SHINER et al., 1990).

O desmame é geralmente associado à drástica redução no consumo de energia, resultando em alterações no crescimento, no peso dos órgãos digestórios e na estrutura do intestino delgado (ANDRÉS-ELIAS et al., 2007; HAMPSON, 1986; MARION et al., 2002). Essas modificações são, em parte, dependentes da idade ao desmame, da retirada abrupta do leite materno e da hipersensibilidade do leitão aos componentes antigênicos presentes na nova dieta.

A atrofia dos vilos é uma das principais modificações morfológicas observadas no intestino delgado, em decorrência do baixo consumo de ração (CERA et al., 1988). Nas primeiras 24 horas após o desmame, há redução de 20 a 35% na altura das vilosidades intestinais (HAMPSON, 1986), chegando a 59% no 3º dia (MARION et al., 2002) e 20% no 5º dia (HEDEMAN; DYBKJÆR; JENSEN, 2007) após o desmame em relação ao período de aleitamento, sendo o nível de energia consumida pelo leitão apontado como o fator mais importante para explicar esta redução. Em estudo realizado por Marion et al. (2002), a energia metabolizável de manutenção (EMm), estimada em $470 \text{ kJ de EM/kg}^{0,75}$ na fase pós-desmame,

não foi atingida e representou cerca de 18% da EMm consumida no aleitamento. O baixo consumo de ração, associado aos fatores estressantes do desmame, pode levar a deficiências na absorção de alguns nutrientes e dificultar o desenvolvimento do intestino (BUENO et al., 1994; HAMPSON, 1986).

2.4 Microbiota intestinal

Logo após o nascimento, as superfícies e mucosas do trato digestório dos animais que, em condições fetais, são estéreis, rapidamente sofrem colonização por diversos microrganismos, que podem ser úteis ou nocivos (SILVA; NÖRNBERG, 2003). A colonização do trato gastrintestinal depende da capacidade de adesão das bactérias aos receptores localizados na mucosa intestinal, denominados sítios de adesão (FANARO et al., 2003). Algumas espécies são transitórias e não se aderem à mucosa, sendo externas ao ecossistema intestinal (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006).

Estima-se a existência de até 400 espécies diferentes de bactérias, com predominância dos gêneros bacteróides, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* e *Ruminococcus* (MACKIE; SGHIR; GASKINS, 1999), distribuídas em diferentes locais do trato gastrintestinal. No estômago e no intestino delgado, a colonização e a proliferação bacteriana são reduzidas, devido à ação bactericida do suco gástrico, da bile e da secreção pancreática. No cólon, por sua vez, ocorre condição favorável à proliferação bacteriana, devido à ausência de secreções intestinais e ao peristaltismo lento (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006). As variedades, as quantidades e a distribuição das bactérias no trato gastrintestinal são sensíveis a variações mínimas do estado fisiológico do animal (mudanças no pH, secreções enzimáticas e secreções biliares), a interações microbianas (sinergismo e antagonismo) e à composição da dieta (HOLZAPFEL et al., 1998).

As primeiras bactérias colonizadoras do trato intestinal de suínos foram as bactérias ácido-láticas, enterobactérias e *Streptococcus* (STEWART, 1997), seguidas pelos gêneros *Clostridium*, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (KONSTANTINOV et al., 2004). Aos 2 dias de idade, as amostras do íleo de leitões apresentavam bactérias *Escherichia coli*, *Shigella*, *Lactobacillus sobrius*, *Lactobacillus reuteri* e *Lactobacillus acidophilus* (KONSTANTINOV et al., 2006). No desmame, por sua vez, cujas condições de nutrição e imunidade são subótimas, os patógenos *Salmonella*, *Clostridium* e *Escherichia coli* são os principais colonizadores do trato gastrintestinal, responsáveis pela ocorrência de diarreias (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006; POSSAMAI, 2010), além das bactérias dos gêneros

Ruminococcus, *Enterococcus* e *Enterobacter* spp. (KONSTANTINOV et al., 2004). Em contrapartida, as bactérias benéficas do gênero *Lactobacillus* encontram-se em menor quantidade, possivelmente por apresentarem necessidades nutricionais complexas, sendo afetadas pelo consumo restrito de ração na fase pós-desmame (LALLÉS et al., 2007).

As alterações na composição dos microrganismos da microbiota intestinal e na morfologia do epitélio intestinal, além das mudanças no regime alimentar e nos componentes da alimentação, contribuem, em parte, para a ocorrência da diarreia na fase pós-desmame (KONSTANTINOV et al., 2004; LALLÉS et al., 2007; NABUURS; VAN ZIJDERVELD, 1993).

2.5 Diarreia pós-desmame

Os fatores estressantes ocasionados pelo desmame, como a mudança na composição da dieta e o desequilíbrio da flora intestinal, com predominância de bactérias patogênicas, predis põem os leitões a diarreias (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006; SISSONS, 1993). As alterações no transporte de água e eletrólitos, o aumento da permeabilidade da barreira epitelial e a ativação de processos inflamatórios são os principais fatores determinantes na patogênese da diarreia (VANNUCCI; GUEDES, 2009). Além disso, os resíduos alimentares não digeridos e não prontamente absorvidos pelos leitões servem como substrato para o crescimento de bactérias presentes no conteúdo intestinal, elevando a produção de ácidos graxos voláteis e ácido láctico (OETTING et al., 2006). Estes, juntamente com os íons minerais, aumentam a osmolaridade do conteúdo intestinal, desencadeando a diarreia (NABUURS; VAN ZIJDERVELD, 1993).

Nas duas primeiras semanas após o desmame, bactérias da espécie *Escherichia coli* são apontadas como as principais causadoras da diarreia pós-desmame, muito embora a infecção possa ser adquirida anteriormente ao desmame (LAINE et al., 2008). Adicionalmente, o reduzido consumo de ração nesta fase tem sido apontado como agravante da enfermidade (LAINE et al., 2008), sugerindo que o desempenho dos leitões pode ser melhorado se o consumo de ao menos 200 g de ração/animal for alcançado no primeiro dia após o desmame (SØRENSEN et al., 2009). Existe uma relação positiva e benéfica entre o consumo de ração após o desmame, a morfologia intestinal e o crescimento corporal, contradizendo as teorias mais tradicionais que prescreveram que a restrição alimentar no período pós-desmame representa uma forma de otimização de resultados, principalmente pelo

controle dos quadros diarreicos (KELLY; SMITH; McCRAKEN, 1991; RANTZER; SVENDSEN; WESTRÖM, 1996).

O aumento no peso do trato gastrointestinal ocorre independente da idade ao desmame e é causado especialmente pela mudança no tipo da dieta (Le DIVIDICH; SÈVE, 2000) e pela quantidade de alimento consumida durante os dias após o desmame (KELLY; SMYTH; McCRACKEN, 1991; PLUSKE; HAMPSON; WILLIAMS, 1997). Nas primeiras 9 semanas de vida, aumento no peso vivo dos animais foi acompanhado por significativas mudanças na capacidade digestiva, através de alterações no peso e no comprimento intestinal, bem como na atividade das enzimas sacarase e fosfatase alcalina, localizadas na borda em escova dos enterócitos do jejuno (ADEOLA; KING, 2006). Alterações na atividade e na afinidade das enzimas sacarase, aminopeptidase e fosfatase alcalina na borda em escova dos enterócitos do jejuno já foram anteriormente relatadas em leitões recém-desmamados (FAN et al., 2002). A presença de alimentos no trato digestório é necessária para manutenção das atividades na mucosa intestinal (KELLY; SMITH; McCRAKEN, 1991), onde transportadores específicos exercem importante papel na etapa final de digestão e absorção de nutrientes (ADEOLA; KING, 2006).

2.6 Desafio nutricional no pós-desmame

Algumas estratégias são utilizadas na produção animal para minimizar os fatores estressantes na fase de creche. O fornecimento de rações complexas entre 10 e 14 dias pré-desmame auxilia na adaptação dos animais à nova dieta, além de aumentar a secreção de ácido clorídrico e pepsina no estômago e a atividade de enzimas digestivas (DONZELE; ABREU; HANNAS, 2002). Com isso, leitões que consomem maior quantidade de ração na fase de aleitamento, apresentam maior ganho de peso nos primeiros sete dias pós-desmame e, conseqüentemente, maior peso ao abate (COLE; VARLEY, 2000). Contudo, alguns trabalhos não evidenciaram qualquer efeito no desempenho e na morfologia intestinal dos leitões que consumiram ração nos dias antecedentes ao desmame (HAMPSON, 1986; HEDEMAN; DYBKJÆR; JENSEN, 2007).

O farelo de soja é umas das principais fontes proteicas nas dietas pós-desmame. As proteínas encontradas na soja, glicinina e β -conglucina, apresentam ação antigênica sobre o epitélio intestinal, podendo ocasionar encurtamento das vilosidades intestinais e menor relação altura de vilosidade: profundidade de cripta (THOMAZ et al., 2011). No entanto, a inclusão de até 22,5% do farelo de soja nos primeiros 14 dias pós-desmame, pode facilitar a

adaptação dos animais aos antígenos da dieta e promover desempenho similar ao de animais alimentados com dietas contendo até 40% de derivados lácteos, sem farelo de soja (FRIESEN et al., 1993).

Outra estratégia utilizada na fase de creche é a inclusão de microingredientes que, utilizados em baixas dosagens, são caracterizados por melhorar o desempenho dos animais, não apresentar resistência cruzada com outros ingredientes de alimentos, permitir a manutenção da flora gastrintestinal, não ser tóxico aos animais e humanos, não ser mutagênico ou cancerígeno e não ter efeito deletério ao ambiente (COMPÊNDIO BRASILEIRO DE ALIMENTAÇÃO ANIMAL, 2009). Os antimicrobianos (antibióticos e quimioterápicos), utilizados em dosagens subterapêuticas, são microingredientes benéficos ao desempenho animal, atuando por diferentes mecanismos de ação como eliminação ou redução da atividade de germes causadores de doenças sub-clínicas, estímulo aos microrganismos benéficos que sintetizam nutrientes do trato digestório (BRUMANO; GATTÁS, 2009), redução do crescimento de bactérias competidoras com o hospedeiro e, ainda, aumento da capacidade de absorção dos nutrientes devido ao estreitamento da parede intestinal (COMPÊNDIO BRASILEIRO DE ALIMENTAÇÃO ANIMAL, 2009). No entanto, o seu uso vem sendo restringido ou banido do cenário agropecuário, devido à polêmica gerada pela possível seleção de bactérias resistentes aos antibióticos (McDERMOTT et al., 2002). Estas bactérias podem induzir a resistência para bactérias patogênicas aos humanos, o que caracteriza a resistência cruzada. Além disso, outra preocupação é a ação residual dos antibióticos no meio ambiente (ABREU et al., 2010; BRUMANO; GATTÁS, 2009; MANZANILLA et al., 2009).

No Brasil, ainda é permitido o uso, como aditivos melhoradores do desempenho dos animais, dos antimicrobianos avilamicina, bacitracina metileno disalicilato, bacitracina de zinco, sulfato de colistina, cloridrato de clorexidina, enramicina, eritromicina, espiamicina, flavomicina, clorohidroxiquinolina, lasalocida, lincomicina, monensina sódica, salinomicina sódica, tiamulina, tilosina e virginamicina (BRASIL, 2008). Contudo, diante da restrição ao uso dos antimicrobianos nas dietas, como melhoradores do desempenho dos animais, torna-se necessária a realização de estudos sobre aditivos alternativos aos antimicrobianos, incluindo os nucleotídeos, que exercem efeitos importantes sobre a manutenção da saúde em animais jovens (ANDRÉS-ELIAS et al., 2007), além de melhorar o desempenho e a morfologia intestinal dos leitões (ANDRADE et al., 2011).

2.7 Nucleotídeos

Os nucleotídeos são classificados como aditivos nutricionais, ou seja, são microingredientes que, quando adicionados às dietas, mantêm ou melhoram as propriedades nutricionais dos produtos (COMPÊNDIO BRASILEIRO DE ALIMENTAÇÃO ANIMAL, 2009). Eles podem ser sintetizados pelos animais pela via “de novo”, a partir de seus precursores metabólicos, como a glutamina, ou pela via de salvamento (MAIORKA; BOLELI; MACARI, 2002; YU et al., 2002). Durante o período pós-desmame, os animais não sintetizam nucleotídeos em quantidade suficiente, sendo auxiliados pela “via de salvamento” (PUPA, 2008). Esta via permite a reutilização das bases pré-formadas oriundas do metabolismo normal da célula ou utiliza os nucleotídeos fornecidos na dieta (CHAMPE; HARVEY; FERRIER, 2009) e é responsável por manter o *turnover* dos nucleotídeos nos eritrócitos, linfócitos, coração e cérebro dos mamíferos (LI; GATLIN III, 2006).

A suplementação de dietas com nucleotídeos teve início no Japão, na nutrição infantil, difundindo-se pela Europa e EUA (HAMOSH, 1997). Desde então, descobriu-se a importância dos nucleotídeos no desenvolvimento, maturação e reparo do trato gastrointestinal (McCAULEY; KONG; HALL, 1998), na modulação do sistema imune (KULKARNI et al., 1989) e na colonização intestinal (GIL et al., 1986 apud por HAMOSH, 1997), favorecendo o crescimento de bactérias benéficas ao animal (UAUY; QUAN; GIL, 1994).

2.7.1 Estrutura química dos nucleotídeos

Nucleotídeos são compostos formados por uma base nitrogenada (púrica ou pirimídica), uma pentose (2-desoxirribose para o DNA e ribose para o RNA) e um ou mais grupo fosfato (Figura 1). As principais bases púricas são a adenina (A) e a guanina (G) e as principais bases pirimídicas são a citosina (C), a timina (T) e a uracila (U) (CHAMPE; HARVEY; FERRIER, 2009).

Figura 1 - Estrutura química de um nucleotídeo: ATP – trifosfato de adenosina (RODWELL, 2009)

2.7.2 Digestão e absorção dos nucleotídeos da dieta

Após a ingestão dos nucleotídeos da dieta, o baixo pH estocamal desnatura os ácidos nucleicos e, pela ação de nucleases (ribonuclease e desoxirribonuclease), secretadas pela porção exócrina do pâncreas, formam-se os oligonucleotídeos. No intestino delgado, fosfodiesterases pancreáticas formam os mononucleotídeos e, com a retirada do grupo fosfato pela ação das nucleotidasas, originam os nucleosídeos, que podem ser absorvidos pelas células da mucosa intestinal (CHAMPE; HARVEY; FERRIER, 2009). Pela ação de nucleosídates, os nucleosídeos podem ser degradados em bases livres (purinas e pirimidinas), antes da absorção (Figura 2). Outras enzimas importantes no metabolismo de nucleotídeos são as quinases, que convertem os nucleotídeos da forma monofosfato para di ou trifosfato, para serem utilizados nas reações metabólicas (CARVER; WALKER, 1995).

Figura 2 – Digestão dos ácidos nucleicos da dieta (CHAMPE; HARVEY; FERRIER, 2009)

Após a digestão dos nucleotídeos, 90% dos nucleosídeos e bases livres são absorvidos nos enterócitos e o restante utilizado para a síntese de ácidos nucleicos teciduais (CARVER; WALKER, 1995). O transporte para os enterócitos ocorre por difusão facilitada (HOLEN; JONSSON, 2004), transporte ativo (HARMS; STIRLING, 1977 apud NORTON et al., 2001), mecanismos mediados por carreador dependente de sódio (HOLEN; JONSSON, 2004) ou incorporação nos tecidos (NORTON et al., 2001). A maioria dos nucleosídeos e bases é rapidamente excretada na urina e nas fezes. Nas células da mucosa intestinal, as purinas da dieta são geralmente convertidas em ácido úrico, produto final do metabolismo das purinas em humanos. Em mamíferos, exceto primatas, as purinas são oxidadas a ácido úrico que, pela ação da enzima uricase, é convertido em alantoína e eliminada na urina. A degradação das pirimidinas, por sua vez, produz estruturas altamente solúveis, como β -alanina

e β -aminoisobutirato, que podem ser utilizadas como precursores do acetil-CoA e succinil-CoA, respectivamente (CHAMPE; HARVEY; FERRIER, 2009).

2.7.3 Metabolismo das purinas e pirimidinas

As bases púricas e pirimídicas dos nucleotídeos podem ser sintetizadas pela via “de novo” e pela via de salvamento. Na síntese “de novo”, os anéis de pirimidina são formados no organismo pelo aspartato, glutamina e CO_2 (Figura 3), enquanto os anéis de purina utilizam ainda glicina e derivados tetraidrofolatos (Figura 4). Todas as enzimas envolvidas na síntese e degradação das purinas são encontradas no citosol das células, enquanto para as pirimidinas, a enzima diidro-orotato-desidrogenase (DHODH) está localizada na membrana interna da mitocôndria e as demais no citosol (CARVER; WALVER, 1995). É importante ressaltar que a biossíntese das purinas e pirimidinas é controlada e coordenada por mecanismos de retroalimentação, para assegurar a produção nas quantidades e ocasiões necessárias (CHAMPE; HARVEY; FERRIER, 2009).

Figura 3 – Metabolismo das pirimidinas (Adaptado de CARVER; WALKER, 1995)

CPs = carbamoil-fosfato-sintetase II, ATC = aspartato-transcarbamoilase, DHO = diidro-orotase, DHODH = diidro-orotato-desidrogenase, UMPs = UMP sintase, RNr = ribonucleotídeo redutase, Uk = uridina-quinase, Ts = timidilato sintase, Tk = timidina-quinase

Figura 4 – Metabolismo das purinas (Adaptado de CARVER; WALKER, 1995)

PRPP = 5-fosforribosil-1-pirofosfato, RNr = ribonucleotídeo-redutase, APRt = adenina fosforribosil-transferase, HGPRt = hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferase, PNP = purina nucleosídeo-fosforilase

2.7.4 Importância dos nucleotídeos na nutrição de leitões

A síntese proteica é a primeira função importante dos nucleotídeos, uma vez que são precursores dos ácidos nucleicos (DNA e RNA), que são polímeros lineares constituídos por quatro diferentes nucleotídeos, ligados entre si por ligações fosfodiéster. Os precursores imediatos para a síntese de RNA são ATP, GTP, CTP e UTP e para a síntese de DNA são dATP, dGTP, dCTP, e dTTP (CARVER; WALKER, 1995).

Os nucleotídeos exercem inúmeras funções bioquímicas: são componentes estruturais de várias coenzimas, como flavina adenina dinucleotídeo (FAD), nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD^+), nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP^+) e coenzima A; são doadores de grupos fosforila, açúcares e bases nitrogenadas; atuam como 2º mensageiro em cascatas de sinalização celular como o monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) e o monofosfato cíclico de guanosina (GMPc); são reguladores de muitas das rotas do metabolismo intermediário, ativando ou inibindo enzimas; e são considerados “moedas” de energia nas células (CHAMPE; HARVEY; FERRIER, 2009; RODWELL, 2009).

Os nucleotídeos são encontrados em alimentos de origem animal e vegetal, como órgãos de animais (fígado, rim e coração), frutos do mar e legumes (CARVER; WALKER, 1995), especialmente na forma de ácidos nucleicos (BUENO et al., 1994; DOMENEGHINI et al., 2004). No leite, derivados de purinas e pirimidinas podem estar na forma de nucleotídeos livres e nucleosídeos ou como DNA e RNA dentro das células (BUENO et al., 1994).

No leite das porcas, os principais nucleotídeos encontrados são: 5'adenosina monofosfato (5'AMP), 5'citidina monofosfato (5'CMP), 5'guanosina monofosfato (5'GMP), 5'inosina monofosfato (5'IMP) e 5'uridina monofosfato (5'UMP). Independente da fase de lactação, 5'UMP é o mais abundante dentre todos os nucleotídeos, representando 98% no colostro e 86 a 90% no leite da porca (MATEO; PETERS; STEIN, 2004). No leite humano, foram identificadas enzimas catabólicas, originárias de diferentes tipos de células da glândula mamária, que catabolizam nucleotídeos à citidina, uridina e ácido úrico, contribuindo para a maior concentração de 5'UMP durante a lactação (THORELL; SJÖBERG; HERNELL, 1996).

A concentração de todos os nucleotídeos presentes no leite tende a diminuir no final da lactação, ou seja, nos dias que antecedem o desmame (MATEO; PETERS; STEIN, 2004). Os autores acreditam que há diminuição na “síntese de novo” dos nucleotídeos ou que houve aumento na utilização dos nucleotídeos na glândula mamária, direcionados para a síntese de DNA, que apresenta alta contração de 5 a 21 dias de lactação (KIM et al., 1999). Os nucleotídeos encontrados no leite podem resultar da degradação dos ácidos nucleicos ou são secretados em resposta a eventos catabólicos nas células da glândula mamária, como síntese de lactose, proteína e gordura (THORELL; SJÖBERG; HERNELL, 1996).

Os nucleotídeos da dieta podem ser considerados essenciais quando a produção endógena é insuficiente para garantir a função normal do organismo, embora sua ausência da dieta não caracterize um sintoma clássico de deficiência clínica (CARVER; WALKER, 1995; MATEO; PETERS; STEIN, 2004). Em situações de estresse, como no desmame, em que é rápida a proliferação celular na mucosa intestinal, os animais podem ser beneficiados pela suplementação com nucleotídeos (DOMENEGHINI et al., 2004; HOLEN; JONSSON, 2006). Efeitos positivos da inclusão dos nucleotídeos à dieta de leitões recém-desmamados, frangos e peixes têm sido verificados no ganho de peso (ABREU et al., 2010; BONTEMPO et al., 2006), no consumo de ração (SAUER et al., 2012), na conversão alimentar (GHOSH et al., 2012; JUNG; BATAL, 2012; TAHMASEBI-KOHYANI et al., 2011), na morfologia intestinal (BONTEMPO et al., 2006; JUNG; BATAL, 2012; SAUER et al., 2012), na

microbiota intestinal (ANDRÉS-ELIAS et al., 2007; GHOSH et al., 2012) e no sistema imune dos animais (ANDRÉS-ELIAS et al., 2007; TAHMASEBI-KOHYANI et al., 2011).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Instalações experimentais

O experimento foi conduzido na creche experimental do Setor de Suinocultura do Departamento de Zootecnia da Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, da Universidade de São Paulo (ESALQ/USP), Piracicaba, SP, com duração de 34 dias. A sala de creche possui 20 baias metálicas suspensas, dispostas em quatro faixas de cinco baias. Cada baia possui uma área de 1,80 m² (1,20 x 1,50 m), sendo provida de comedouro automático, bebedouro tipo chupeta e aquecimento complementar com lâmpada infra-vermelha de 250 W. A área abaixo do bebedouro é constituída de piso metálico vazado e o restante é de concreto compacto, correspondente à área adjacente ao comedouro.

3.2 Tratamentos e dietas basais

Durante o experimento, foram utilizadas duas dietas basais, sendo a pré-inicial fornecida do 1º ao 14º dia de experimentação (Tabela 2) e a inicial do 14º ao 34º dia de experimentação (Tabela 3), conforme recomendado pelas Tabelas Brasileiras para aves e suínos (ROSTAGNO et al., 2005). Foi utilizado um produto comercial, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 - Características do produto comercial utilizado

Características	Níveis de garantia
Aspecto visual	Pó fino
RNA íntegro (%)	≥ 25,0
Nucleotídeos livres (%)	≥ 60,0
Umidade (%)	≤ 9,0
pH	4,8 – 6,5

Fonte: ICC Industrial Comércio Exportação e Importação Ltda, 2011

Os tratamentos foram:

- 0 (controle): dieta basal composta por milho, farelo de soja, derivados lácteos, plasma desidratado, premix mineral e vitamínico
- 100: dieta basal com 100 ppm de nucleotídeos

- 150: dieta basal com 150 ppm de nucleotídeos
- 200: dieta basal com 200 ppm de nucleotídeos
- Am (antimicrobiano): dieta basal com inclusão de 120 ppm de clorohidroxiquinolina

Tabela 2 – Composição percentual e valores nutricionais calculados das dietas pré-iniciais

Ingrediente (%)	Tratamentos				
	Am ¹	Níveis de nucleotídeos na dieta (ppm)			
		0	100	150	200
Milho	54,190	54,190	54,190	54,190	54,190
Farelo de soja (46%)	18,000	18,000	18,000	18,000	18,000
Soro de leite (71% de lactose) ²	11,400	11,400	11,400	11,400	11,400
Leite em pó (37% de lactose)	5,160	5,160	5,160	5,160	5,160
Plasma desidratado	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000
L-Lisina.HCl (78%)	0,280	0,280	0,280	0,280	0,280
DL-Metionina (99%)	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120
L-Treonina (98,5%)	0,080	0,080	0,080	0,080	0,080
Calcário	0,840	0,840	0,840	0,840	0,840
Fosfato bicálcico	1,320	1,320	1,320	1,320	1,320
Antimicrobiano ³	0,020	-	-	-	-
Fonte de nucleotídeo	-	-	0,018	0,026	0,035
Caulim	0,015	0,035	0,017	0,009	-
Antioxidante	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
Óxido de zinco	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300
Sal	0,100	0,100	0,100	0,100	0,100
Açúcar	3,000	3,000	3,000	3,000	3,000
Suplemento mineral ⁴	0,100	0,100	0,100	0,100	0,100
Suplemento vitamínico ⁵	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
Valores calculados:					
Energia metabolizável (kcal/kg)	3,325	3,325	3,325	3,325	3,325
Proteína bruta (%)	19,12	19,12	19,12	19,12	19,12
Cálcio (%)	0,825	0,825	0,825	0,825	0,825
Fósforo total (%)	0,650	0,650	0,650	0,650	0,650
Fósforo disponível (%)	0,450	0,450	0,450	0,450	0,450
Lactose (%)	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Lisina digestível (%)	1,330	1,330	1,330	1,330	1,330
Metionina digestível (%)	0,418	0,418	0,418	0,418	0,418
Treonina digestível (%)	0,838	0,838	0,838	0,838	0,838
Triptofano digestível (%)	0,226	0,226	0,226	0,226	0,226

¹Am = antimicrobiano (dieta basal com inclusão de 120 ppm de clorohidroxiquinolina).

²Produto comercial: Pigwhey®.

³Produto comercial: Clorohidroxiquinolina (60,0 %).

⁴Quantidades por kg de ração: Mn, 60 mg; Zn, 150 mg; Fe, 100 mg; Cu, 10 mg; I, 1,2 mg.

⁵Quantidades por kg de ração: vitamina A, 11.500 UI; vitamina D₃, 5.850 UI; vitamina E, 45 UI; vitamina K₃, 3 mg; tiamina, 1,8 mg; riboflavina, 5,1 mg; piridoxina, 3,5 mg; vit. B₁₂, 24 µg; ácido fólico, 0,82 mg; ácido pantotênico, 18 mg; niacina, 37,5 mg; biotina, 0,14 mg; selênio, 0,35 mg; etoxiquin, 0,042 mg.

Nota: Sinal convencional utilizado:

- dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

Tabela 3 – Composição percentual e valores nutricionais calculados das dietas iniciais

Ingrediente	Am ¹	Tratamentos			
		Níveis de nucleotídeos na dieta (ppm)			
		0	100	150	200
Milho	65,970	65,970	65,970	65,970	65,970
Farelo de soja (46%)	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000
Soro de leite (71,0% de lactose) ²	4,740	4,740	4,740	4,740	4,740
Leite em pó (37,0% de lactose)	0,360	0,360	0,360	0,360	0,360
Plasma desidratado	3,000	3,000	3,000	3,000	3,000
L-Lisina.HCl (78%)	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150
DL-Metionina (99%)	0,020	0,020	0,020	0,020	0,020
Calcário	0,690	0,690	0,690	0,690	0,690
Fosfato bicálcico	1,430	1,430	1,430	1,430	1,430
Antimicrobiano ³	0,020	-	-	-	-
Fonte de nucleotídeo	-	-	0,018	0,026	0,035
Caulim	0,015	0,035	0,017	0,009	-
Antioxidante	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
Óxido de zinco	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300
Sal	0,130	0,130	0,130	0,130	0,130
Açúcar	3,000	3,000	3,000	3,000	3,000
Suplemento mineral ⁴	0,100	0,100	0,100	0,100	0,100
Suplemento vitamínico ⁵	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
Valores calculados:					
Energia metabolizável (kcal/kg)	3.230	3.230	3.230	3.230	3.230
Proteína bruta (%)	17,45	17,45	17,45	17,45	17,45
Cálcio (%)	0,720	0,720	0,720	0,720	0,720
Fósforo total (%)	0,600	0,600	0,600	0,600	0,600
Fósforo disponível (%)	0,400	0,400	0,400	0,400	0,400
Lactose (%)	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
Lisina digestível (%)	0,991	0,991	0,991	0,991	0,991
Metionina digestível (%)	0,278	0,278	0,278	0,278	0,278
Treonina digestível (%)	0,635	0,635	0,635	0,635	0,635
Triptofano digestível (%)	0,191	0,191	0,191	0,191	0,191

¹Am = antimicrobiano (dieta basal com inclusão de 120 ppm de clorohidroxiquinolina).

²Produto comercial: Pigwhey®.

³Produto comercial: Clorohidroxiquinolina (60,0 %).

⁴Quantidades por kg de ração: Mn, 60 mg; Zn, 150 mg; Fe, 100 mg; Cu, 10 mg; I, 1,2 mg.

⁵Quantidades por kg de ração: vitamina A, 11.500 UI; vitamina D₃, 5.850 UI; vitamina E, 45 UI; vitamina K₃, 3 mg; tiamina, 1,8 mg; riboflavina, 5,1 mg; piridoxina, 3,5 mg; vit. B₁₂, 24 µg; ácido fólico, 0,82 mg; ácido pantotênico, 18 mg; niacina, 37,5 mg; biotina, 0,14 mg; selênio, 0,35 mg; etoxiquin, 0,042 mg.

Nota: Sinal convencional utilizado:

- dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

3.3 Experimento

Foram utilizados 160 leitões da linhagem comercial Topigs®, adquiridos de uma granja comercial localizada no município de Mogi Mirim, SP. Os animais apresentaram peso médio inicial e final de, respectivamente, $6,43 \pm 0,71$ kg e $23,84 \pm 2,11$ kg. Como a creche experimental possui 20 baias, os animais foram divididos em dois grupos no tempo, com 80 animais em cada grupo. Cada baia foi composta por quatro animais (dois machos castrados e duas fêmeas), representando a unidade experimental. Os animais receberam ração e água à vontade durante todo o período experimental.

3.3.1 Desempenho

Para a determinação das variáveis de desempenho (consumo diário de ração, ganho diário de peso e conversão alimentar), foram realizadas pesagens dos animais ao 1º, 14º e 34º dia de experimentação. Ao final de cada fase, foram feitas as quantificações das rações fornecidas e desperdiçadas no cocho e no piso para o cálculo das quantidades consumidas.

3.3.2 Frequência de diarreia

Para avaliar a frequência de diarreia, foram observadas presença e ausência de diarreia na baia, diariamente, de manhã, durante os 34 dias de experimentação.

3.3.3 Morfometria de órgãos

Um dia após o final do experimento, foi abatido um animal por unidade experimental (baia), totalizando 40 animais, para avaliar a morfometria de órgãos, a histologia do epitélio intestinal e a microbiota intestinal. Para o abate, os animais foram insensibilizados por meio de descarga elétrica, utilizando um insensibilizador elétrico comercial para pequenos animais, atendendo às normas do abate humanitário e do Comitê de Ética no Uso de Animais. Foi escolhido o animal que apresentasse o peso vivo mais próximo do peso médio dos animais de cada baia, independente do sexo.

Após o sacrifício, foi aberta a cavidade abdominal por incisão longitudinal, retirados e pesados os órgãos digestórios (estômago vazio, pâncreas, fígado e intestino

delgado vazio) e o baço. Também foi feita a medição do comprimento do intestino delgado e, de posse dos dados, calcularam-se o peso relativo dos órgãos, o comprimento relativo do intestino delgado e a relação peso:comprimento do intestino delgado, considerando o peso vivo dos animais abatidos.

3.3.4 Histologia do epitélio intestinal

Para a realização das análises da histologia do epitélio intestinal, imediatamente após o abate, amostras de cerca de 3 cm de comprimento do duodeno (retirados a 15 cm do esfíncter estomacal) e do jejuno (retirados a 1,5 m da junção do íleo com o intestino grosso) foram coletadas, lavadas com solução salina (0,9%) e fixadas em solução de formol (10,0%) tamponado. Posteriormente, as amostras, adequadamente identificadas, foram transportadas para o Laboratório AVIPA, em Campinas, SP, para realização das análises de altura e largura de vilosidade e profundidade de cripta do duodeno e do jejuno.

As amostras permaneceram 24 horas em solução de formol (10,0%) tamponado e foram lavadas em água corrente por mais 24 horas. Em seguida, foram transferidas para álcool 70%, desidratadas em uma série crescente de álcool etílico e xilol e incluídas em Paraplast. Com o uso de um micrótomo, foram obtidos cortes de 6 µm de espessura, os quais foram submetidos à coloração por hematoxilina e eosina. As lâminas coradas foram utilizadas para as leituras de altura e largura de vilosidade e profundidade de cripta do duodeno e do jejuno, utilizando um microscópio óptico com aumento de 10 vezes, acoplado a um sistema analisador de imagens (Leica QWIN Plus) e a um computador.

3.3.5 Microbiota intestinal

Concomitantemente à retirada das amostras do duodeno e do jejuno para as análises histológicas, foi coletado o conteúdo de ambos os segmentos, para avaliação da microbiota intestinal dos leitões. O intestino dos leitões foi aberto com uma tesoura, no sentido longitudinal e, com o auxílio de uma espátula, o conteúdo intestinal foi retirado pelo método de raspagem (Figura 5). Posteriormente, as amostras foram enviadas, em frascos previamente identificados, ao laboratório comercial CBO análises laboratoriais, Campinas, SP, para contagem de microrganismos mesófilos, Gram positivos totais, Gram negativos totais, *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus* e

Clostridium perfringens, segundo os procedimentos adotados pela Association of Official Analytical Chemists – AOAC (2005).

Figura 5 - Raspagem para coleta de amostras de conteúdo intestinal para avaliação da microbiota intestinal dos leitões

3.3.6 Delineamento experimental e análise dos dados

O delineamento experimental utilizado foi o de blocos casualizados, com cinco tratamentos, oito repetições (blocos) por tratamento e quatro animais por unidade experimental (baia) para as variáveis de desempenho e frequência de diarreia. Foi utilizado um animal por unidade experimental para as variáveis de morfometria de órgãos, histologia do epitélio intestinal e microbiota intestinal. Além disso, para as análises microbiológicas, foram utilizadas quatro repetições por tratamento, devido ao elevado custo das análises.

Os dados foram submetidos aos testes de adequação ao modelo linear e, posteriormente, à análise de variância pelo procedimento PROC GLM (General Linear Models) do pacote estatístico SAS (STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM, 2001). Quando o resultado da análise de variância foi significativo ($P < 0,05$), os graus de liberdade dos níveis

de nucleotídeos foram decompostos em seus componentes individuais (linear e quadrático), pelos polinômios ortogonais. Adicionalmente, alguns contrastes de interesse técnico foram escolhidos e testados.

O modelo matemático adotado foi:

$$Y(ij) = \mu + t(i) + b(j) + \varepsilon(ij), \text{ onde:}$$

$Y(ij)$ = variável resposta correspondente ao i -ésimo tratamento e j -ésimo bloco; μ = média geral; $t(i)$ = efeito fixo do i -ésimo tratamento ($i=1, \dots, 5$); $b(j)$ = efeito do j -ésimo bloco ($j=1, \dots, 8$) e $\varepsilon(ij)$ = erro experimental.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Desempenho

As médias de peso vivo inicial (PI), peso vivo aos 14 dias (P14), consumo diário de ração (CDR), ganho diário de peso (GDP) e conversão alimentar (CA) dos animais no período de 1 a 14 dias de experimentação encontram-se na Tabela 4. Os Apêndices A, B, C e D apresentam as médias por unidade experimental do PI, P14, peso aos 34 dias (P34), CDR, GDP e CA, para todos os períodos experimentais.

Tabela 4 – Médias de peso vivo inicial (PI), peso vivo aos 14 dias (P14), consumo diário de ração (CDR), ganho diário de peso (GDP) e conversão alimentar (CA) para o período de 1 a 14 dias de experimentação

Variáveis	Tratamentos					P=	Regressão ²		Contrastes ³		CV ⁴ (%)
	Am ¹	Níveis de nucleotídeos na dieta (ppm)					L	Q	C1	C2	
		0	100	150	200						
PI (kg)	6,43	6,40	6,45	6,41	6,45	..	..	..	..	..	..
P14 (kg)	12,70	12,30	12,80	12,65	12,66	0,336	NS	NS	NS	NS	3,86
CDR (kg)	0,610	0,588	0,626	0,626	0,623	0,254	NS	NS	NS	NS	6,38
GDP (kg)	0,447	0,422	0,454	0,446	0,444	0,367	NS	NS	NS	NS	7,36
CA	1,36	1,40	1,38	1,41	1,41	0,656	NS	NS	NS	NS	5,30

¹Am = antimicrobiano (dieta basal com inclusão de 120 ppm de clorohidroxiquinolina);

²Regressão: L = linear; Q = quadrática;

³Contrastes: C1 = 0 x Am; C2 = Am x média de 100, 150 e 200 ppm de nucleotídeos;

⁴Coefficiente de variação;

NS = não significativo (P>0,05).

Nota: Sinal convencional utilizado:

.. Não se aplica dado numérico.

Durante os primeiros 14 dias de experimentação, não houve diferença (P>0,05) entre os tratamentos para o P14, o GDP, o CDR e a CA dos animais. Da mesma forma, em trabalhos anteriores, as inclusões de 375 ppm (ANDRÉS-ELIAS et al., 2007) e 500 ppm (DOMENEGHINI et al., 2004) de nucleotídeos não afetaram o desempenho de leitões recém-desmamados, apesar de aumentar a população de microrganismos benéficos da microbiota intestinal (ANDRÉS-ELIAS et al., 2007).

O uso de dietas basais complexas e a baixa exposição dos animais a condições de estresse normalmente propiciam adequado crescimento dos leitões. Neste caso, nucleotídeos e outros aditivos, como os antimicrobianos, dificilmente apresentam efeito melhorador do desempenho de leitões. A eficácia dos antimicrobianos em melhorar a taxa de crescimento e a eficiência alimentar dos suínos está bem documentada (BOSI et al., 2011; CROMWELL,

2002; McDERMOTT et al., 2002; STEIN, 2002). Entretanto, a resposta tem sido menor em animais expostos a baixa quantidade de agentes infecciosos e alojados em ambientes livres de contaminação, como em granjas experimentais (NRC, 1998).

Rostagno et al. (2011) indicaram, para suínos machos castrados de alto potencial genético, peso vivo de 14,20 kg, CDR de 0,860 kg e GDP de 0,550 kg aos 42 dias de idade. No presente estudo, aos 35 dias de idade (14 dias de experimentação), os valores médios para P14, CDR, GDP e CA dos animais alimentados com nucleotídeos foram de 12,70 kg, 0,626 kg, 0,448 kg e 1,40, respectivamente. Estes valores foram superiores aos encontrados em recentes estudos com nucleotídeos para leitões recém-desmamados aos 20 ou 21 dias de idade, que registraram valores médios entre 0,266 e 0,574 kg para o CDR, 0,227 e 0,345 kg para o GDP e 1,17 e 1,72 para a CA no mesmo período (ABREU et al., 2010; ARAÚJO et al., 2006; TRAN et al., 2012). Embora as condições experimentais (peso inicial, idade ao desmame, origem dos animais e ambiente) sejam diferentes, ressalta-se o desempenho satisfatório dos animais neste estudo, especialmente considerando os inúmeros fatores estressantes que acometem os animais nas duas primeiras semanas após o desmame. O desmame precoce é uma fase crítica aos animais, pois a limitação no consumo de ração, a mudança da dieta, a separação da matriz suína, a dificuldade de adaptação ao novo ambiente e o reagrupamento dos leitões, associados à imaturidade do sistema digestório, podem acarretar alterações histológicas e fisiológicas no intestino delgado e, consequentemente, reduzir a capacidade de digerir alimentos e absorver nutrientes da dieta (TUCCI et al., 2011).

Para o período total de 1 a 34 dias de experimentação, as médias de PI, P34, CDR, GDP e CA dos leitões são apresentadas na Tabela 5, enquanto os Apêndices A a D mostram as médias dos dados de desempenho dos animais de cada unidade experimental.

Tabela 5 – Médias de peso vivo inicial (PI), peso vivo aos 34 dias (P34), consumo diário de ração (CDR), ganho diário de peso (GDP) e conversão alimentar (CA) para o período de 1 a 34 dias de experimentação

Variáveis	Tratamentos					P=	Contrastes ²		CV ³ (%)
	Am ¹	Níveis de nucleotídeos na dieta (ppm)					C1	C2	
		0	100	150	200				
PI (kg)	6,43	6,40	6,45	6,41	6,45	..	..	..	..
P34 (kg) ⁴	23,08	23,58	24,13	24,18	24,23	0,026	NS	NS	4,44
CDR (kg)	0,901	0,887	0,937	0,870	0,925	0,801	NS	NS	5,80
GDP (kg) ⁵	0,491	0,504	0,520	0,523	0,523	0,045	NS	NS	10,06
CA	1,84	1,76	1,80	1,66	1,77	0,324	NS	NS	7,79

¹Am = antimicrobiano (dieta basal com inclusão de 120 ppm de clorohidroxiquinolina);

²C1 = 0 x Am; C2 = Am x média de 100, 150 e 200 ppm de nucleotídeos;

³Coefficiente de variação;

⁴Aumento linear: $P34 = 0,0033X + 23,657$, $R^2 = 0,87$ ($P=0,005$);

⁵Aumento linear: $GDP = 0,0002X + 0,4955$, $R^2 = 0,83$ ($P=0,008$);

NS = não significativo ($P>0,05$).

Nota: Sinal convencional utilizado:

.. Não se aplica dado numérico.

No período experimental total de 34 dias, houve aumento linear ($P=0,005$) do P34 (Figura 6) e do GDP ($P=0,008$) com a inclusão de nucleotídeos (Figura 7), mas sem efeito ($P>0,05$) no CDR e na CA. O P34 dos animais alimentados com nucleotídeos foi 8,33% superior ao apontado nas tabelas de Rostagno et al. (2011) aos 56 dias de idade (24,18 vs 22,32 kg), mesmo com o CDR inferior (0,917 vs 1,130 kg).

Figura 6 - Efeito dos níveis ($P=0,005$) de nucleotídeos na dieta sobre o peso vivo dos leitões aos 34 dias (P34) de experimentação

Figura 7 - Efeito dos níveis ($P=0,008$) de nucleotídeos na dieta sobre o ganho diário de peso (GDP) dos leitões no período de 1 a 34 dias de experimentação

Apesar de não ter sido detectada diferença estatística ($P>0,05$) para a CA dos animais submetidos aos diversos tratamentos, aqueles alimentados com 150 ppm de nucleotídeos na dieta obtiveram melhora numérica de 9,78% na CA em relação aos animais alimentados com o antibiótico e 5,68% em relação aos animais do tratamento controle. Anteriormente, já havia sido relatado que o GDP, o peso vivo e a CA de leitões recém-desmamados e de frangos podem melhorar com a inclusão de 150 ppm de nucleotídeos (ANDRADE et al., 2011), 1.000 ppm de extrato de levedura (SUPERCHI et al., 2012) e 2.000 ppm de levedura como fonte de nucleotídeos (BONTEMPO et al., 2006; JUNG; BATAL, 2012). Alguns autores acreditam que a suplementação das dietas com nucleotídeos pode promover rápido crescimento e maturação das células do epitélio intestinal (LIOTTA et al., 2010), o que auxilia na digestão e absorção de nutrientes no intestino delgado (HAMOSH, 1997).

Diversas pesquisas têm demonstrado, por outro lado, que a suplementação de nucleotídeos às dietas de leitões na fase pós-desmame não alteram o desempenho (DOMENEGHINI et al., 2004; ANDRÉS-ELIAS et al., 2007), a histologia intestinal (NORTON et al., 2001) e o número de bactérias na microbiota intestinal (SAUER; MOSENTHIN; BAUER, 2011; SAUER et al., 2012). Da mesma forma, a inclusão de até 3% de extrato de levedura, como fonte de nucleotídeos para poedeiras entre 26 e 42 semanas de idade, não afetou o desempenho produtivo e a qualidade dos ovos (GENTILINI et al., 2009). Há indicações de que as principais diferenças encontradas nos resultados de pesquisas com

nucleotídeos estão relacionadas com a composição da dieta, nível de inclusão de nucleotídeos e seu processo de obtenção, além da fase de criação, estado nutricional e saúde do animal (HAMOSH, 1997).

4.2 Frequência de diarreia

A Tabela 6 apresenta as médias da percentagem de dias com diarreia, nos períodos de 1 a 14 dias e de 1 a 34 dias de experimentação, em função dos tratamentos. O Apêndice E apresenta a percentagem de dias com diarreia, por unidade experimental.

Tabela 6 – Médias da percentagem (%) de dias com diarreia, nos períodos de 1 a 14 e de 1 a 34 dias de experimentação, em função dos tratamentos

diária de experimentação, em função dos tratamentos											
Período	Tratamentos					P=	Regressão ²		Contrastes ³		CV ⁴ (%)
	Am ¹	Níveis de nucleotídeos na dieta (ppm)					L	Q	C1	C2	
		0	100	150	200						
1 a 14 dias	0,89	1,78	1,78	3,57	5,36	0,0002	NS	NS	NS	0,049	67,45
1 a 34 dias	1,47	1,10	0,73	1,84	2,20	0,1704	NS	NS	NS	NS	86,74

¹Am = antimicrobiano (dieta basal com inclusão de 120 ppm de clorohidroxiquinolina);

²Regressão: L = linear; Q = quadrática;

³Contrastes: C1 = 0 x Am; C2 = Am x média de 100, 150 e 200 ppm de nucleotídeos;

⁴Coefficiente de variação;

NS = não significativo (P>0,05).

No período de 1 a 14 dias, os animais apresentaram diarreia em todos os tratamentos. No entanto, os leitões alimentados com a dieta contendo antibiótico tiveram menor (P=0,049) frequência de diarreia comparados aos animais alimentados com aquelas contendo nucleotídeos. Leitões desmamados perdem a imunidade intestinal passiva proveniente dos anticorpos presentes no leite de porca (LAINE et al., 2008) e, portanto, estão mais sujeitos a enfermidades como a diarreia. Além de favorecer o desempenho e o sistema imune dos animais, alguns antibióticos estimulam o crescimento de microrganismos benéficos que sintetizam nutrientes no trato digestório e promovem o controle da diarreia (BOSI et al., 2011; BRUMANO; GATTÁS, 2009).

Para o período total (1 a 34 dias), os tratamentos não influenciaram (P>0,05) a frequência de diarreia, indicando que as duas primeiras semanas após o desmame são as mais críticas para a adaptação dos leitões. Independentemente da idade ao desmame, a energia metabolizável (EM) consumida pelos leitões no final da primeira semana pós-desmame está em torno de 700 a 800 kJ de EM/kg^{0,75}, suprimindo apenas 60 a 70% da EM consumida durante o aleitamento. O consumo de EM equivalente ao da fase pré-desmame é obtido somente na segunda semana após o desmame (Le DIVIDICH; SÈVE, 2000), o que pode explicar, em

parte, a diminuição na ocorrência de diarreia após este período para os animais alimentados com nucleotídeos e com a dieta controle. Para os animais alimentados com a dieta contendo antibiótico, a diminuição na frequência de diarreia, observada nos primeiros 14 dias após o desmame, não se repetiu para o período total de experimentação.

A diarreia pós-desmame é considerada uma doença multifatorial, sendo causada especialmente pela colonização de patógenos na superfície do epitélio intestinal, tais como *Escherichia coli* enterotoxigênica, *Salmonella typhimurium* e *Clostridium* spp. (LAY Jr. et al., 2002; LAINE et al., 2008), e pela presença de alimentos não digeridos, que servem como substrato para o crescimento de microrganismos patogênicos (OETTING et al., 2006). É importante ressaltar que a adição de até 1.000 ppm de nucleotídeos à dieta de leitões recém-desmamados (MARTÍNEZ-PUIG et al., 2005), assim como a suplementação de 31 mg/L (SINGHAL et al., 2008) e 72 mg/L (YAU et al., 2003) de nucleotídeos para humanos no aleitamento podem diminuir a incidência de diarreia, possivelmente por favorecer o crescimento de microrganismos benéficos da microbiota intestinal.

Os nucleotídeos participam no desenvolvimento e proliferação de tecidos com rápido *turnover* celular, como o epitélio do intestino (HOLEN; JONSSON, 2004), e podem ser considerados necessários em períodos de estresse e desafio imunológico, tal como a diarreia (BUENO et al., 1994; MATEO; PETERS; STEIN, 2004). Nesta situação, a síntese “de novo” das purinas e pirimidinas pode não ser suficiente para atender à necessidade aumentada de ácidos nucleicos, sendo auxiliada pela via de salvamento (BUENO et al., 1994).

4.3 Morfometria de órgãos

A Tabela 7 apresenta as médias dos pesos relativos (porcentagem do peso vivo) dos órgãos digestórios (estômago vazio, pâncreas, fígado e intestino delgado vazio), do baço, assim como do comprimento do intestino delgado (comp. ID), do comprimento relativo (CR) e da relação peso:comprimento do intestino delgado (P:C), em função dos tratamentos. Os Apêndices F e G apresentam os pesos absolutos dos órgãos e os pesos dos animais abatidos aos 34 dias de experimentação, por unidade experimental.

Tabela 7 – Médias do peso vivo dos animais abatidos aos 34 dias (P34), dos pesos relativos (porcentagem do peso vivo) dos órgãos digestórios, do baço, do comprimento do intestino delgado (comp. ID), do comprimento relativo (CR) e da relação peso:comprimento do intestino delgado (P:C), em função dos tratamentos

Variáveis	Tratamentos					P=	Reg ²	Contraste ³		CV ⁴ (%)
	Am ¹	Níveis de nucleotídeos na dieta (ppm)						C1	C2	
		0	100	150	200					
P34 (kg)	24,09	23,18	24,05	24,01	25,05	0,447	NS	NS	NS	4,73
Estômago (%)	0,69	0,66	0,70	0,68	0,72	0,462	NS	NS	NS	9,06
Pâncreas (%)	0,14	0,12	0,14	0,14	0,09	0,108	NS	NS	NS	35,11
Fígado (%)	2,89	2,94	3,15	2,83	3,11	0,065	NS	NS	NS	8,52
ID (%)	5,15	4,70	5,33	4,83	4,65	0,439	NS	NS	NS	14,93
Baço (%)	0,25	0,20	0,25	0,21	0,26	0,225	NS	NS	NS	25,52
Comp. ID (m)	15,78	15,80	15,44	16,25	15,75	0,828	NS	NS	NS	8,49
CR (m/kg PV)	0,66	0,68	0,64	0,67	0,65	0,628	NS	NS	NS	7,93
P:C (g/m)	76,45	72,06	84,24	72,11	72,24	0,192	NS	NS	NS	11,72

¹Am = antimicrobiano (dieta basal com inclusão de 120 ppm de clorohidroxiquinolina);

²Reg = Regressão linear;

³Contrastes: C1 = 0 x Am; C2 = Am x média de 100, 150 e 200 ppm de nucleotídeos;

⁴Coefficiente de variação;

NS = não significativo (P>0,05).

Não houve diferença (P>0,05) para os pesos relativos dos órgãos digestórios (estômago vazio, pâncreas e intestino delgado vazio) e do baço dos leitões aos 34 dias de experimentação, em função dos tratamentos. De forma similar, em estudos anteriores, a inclusão de nucleotídeos (JUNG; BATAL, 2012) ou antibióticos (BOSI et al., 2011) não alterou a morfometria intestinal de suínos e aves.

Neste estudo, o CDR não foi influenciado pelos tratamentos, concordando com os relatos de que o aumento no peso do trato gastrointestinal é causado especialmente pela quantidade de alimento consumida durante os dias após o desmame, independentemente da idade ao desmame (KELLY; SMYTH; McCRACKEN, 1991; PLUSKE; HAMPSON; WILLIAMS, 1997).

Os animais alimentados com nucleotídeos apresentaram maior peso do fígado (P=0,06), quando comparados aos animais do tratamento controle e antibiótico. O fígado é o órgão responsável pelo armazenamento e transporte dos nucleotídeos, de acordo com as necessidades do animal (LI et al., 2006). Adicionados à dieta, os nucleotídeos podem promover o crescimento e a regeneração dos hepatócitos e ter importante papel na síntese de glicogênio, especialmente quando a capacidade do fígado de fornecer os nucleotídeos pré-formados é diminuída devido a doenças ou lesão (CARVER; WALKER, 1995). Por outro lado, outros estudos não evidenciaram alterações na estrutura do fígado de leitões

alimentados com nucleotídeos, indicando que não ocorreram efeitos negativos para esse órgão (ANDRADE et al., 2011; DOMENEGHINI et al., 2004).

4.4 Histologia do epitélio intestinal

A Tabela 8 apresenta as médias de altura das vilosidades (AV), de profundidade das criptas (PC), de relação da altura de vilosidade:profundidade de cripta (AV:PC) e de largura das vilosidades (DV) do duodeno e do jejuno dos leitões, em função dos tratamentos. Os valores médios das unidades experimentais estão apresentados nos Apêndices H e I.

Tabela 8 – Médias dos valores de altura das vilosidades (AV), de profundidade das criptas (PC), de relação da altura de vilosidade:profundidade de cripta (AV:PC) e de largura das vilosidades (LV) do duodeno e do jejuno, em função dos tratamentos

Variáveis	Tratamentos					P=	Reg ²	Contrastes ³		CV ⁴ (%)
	Am ¹	Níveis de nucleotídeos na dieta (ppm)						C1	C2	
		0	100	150	200					
Duodeno:										
AV (µm)	549,0	537,5	541,9	554,6	553,6	0,401	NS	NS	NS	3,75
PC (µm)	480,9	481,3	480,5	479,0	480,9	0,456	NS	NS	NS	9,68
AV:PC	1,15	1,12	1,14	1,17	1,16	0,245	NS	NS	NS	3,55
LV	81,85	82,07	81,72	81,97	81,10	0,941	NS	NS	NS	3,04
Jejuno:										
AV (µm)	603,0	596,7	590,0	597,1	600,9	0,762	NS	NS	NS	3,46
PC (µm)	428,8	431,5	431,4	429,7	429,8	0,386	NS	NS	NS	1,22
AV:PC	1,41	1,38	1,37	1,39	1,40	0,532	NS	NS	NS	3,53
LV	72,12	71,40	72,20	71,34	71,32	0,785	NS	NS	NS	2,67

¹Am = antimicrobiano (dieta basal com inclusão de 120 ppm de clorohidroquinolina);

²Reg = regressão linear;

³Contrastes: C1 = 0 x Am; C2 = Am x média de 100, 150 e 200 ppm de nucleotídeos;

⁴Coefficiente de variação;

NS = não significativo (P>0,05).

Não houve diferença (P>0,05) entre os tratamentos para a histologia do epitélio intestinal dos leitões aos 34 dias de experimentação, corroborando com trabalhos anteriores avaliando suplementação de nucleotídeos para leitões recém-desmamados (ABREU et al., 2010; LEE et al., 2007). Normalmente, na fase pós-desmame, uma alteração observada na morfologia intestinal de leitões é o aumento na profundidade das criptas, como resultado da reposição de células perdidas no ápice dos vilos (BONTEMPO et al., 2006; HEDEMAN; DYBKJÆR; JENSEN, 2007). O comprimento das vilosidades é determinado pela velocidade com que ocorre esta reposição, sendo o tempo, estimado em 4 a 7 dias, variável de acordo com a espécie e estado fisiológico do animal (CUNNINGHAM, 2004). Diversos estudos têm

demonstrado que a altura dos vilos no duodeno de leitões abatidos aos 28 dias (DOMENEGHINI et al., 2004; MARTÍNEZ-PUIG et al., 2005), aos 35 dias (ANDRADE et al., 2011) e aos 42 dias (MOORE et al., 2011) de experimentação pode aumentar com a suplementação de até 2.000 ppm de nucleotídeos. Da mesma forma, para frangos, a inclusão de até 2% de um produto comercial, como fonte de nucleotídeos, acarretou aumento na altura dos vilos e diminuição na relação AV:PC (JUNG; BATAL, 2012). O aumento na altura dos vilos, favorecido pela inclusão dos nucleotídeos, melhora a capacidade de digestão e absorção de nutrientes. Isto porque quanto maior a altura dos vilos e menor a profundidade das criptas, maior é o número de enterócitos, sua maturidade e capacidade funcional (CUNNINGHAM, 2004; HAMPSON, 1986).

Relatos na literatura indicam que o efeito dos nucleotídeos no epitélio intestinal será mais evidente quando ocorrer algum desafio ou estresse, tal como a diarreia. A suplementação de 500 ppm de nucleotídeos para ratos (BUENO et al., 1994) e leitões (MARTÍNEZ-PUIG et al., 2005), por exemplo, promoveu benefícios na reversão do estado de diarreia, conforme demonstrado pela análise da histologia e ultraestrutura do epitélio intestinal. Esta informação é importante, pois, normalmente, as infecções intestinais acarretam na diminuição da altura da vilosidade e, nestas condições, a taxa de perda celular é maior que a taxa de reposição (CUNNINGHAM, 2004).

Os nucleotídeos são exigidos em maiores quantidades pelos tecidos com rápido *turnover*, como o epitélio do intestino, uma vez que compõem a estrutura dos ácidos nucleicos (MOORE et al., 2011). Alterações nas características morfológicas do epitélio intestinal, promovendo a restauração da estrutura do epitélio após o desmame, podem resultar em aumento no ganho de peso dos animais (BONTEMPO et al., 2006; GHOSH et al., 2012; JUNG; BATAL, 2012). Neste estudo, embora a inclusão dos nucleotídeos não tenha alterado benéficamente a histologia do epitélio intestinal, eles beneficiaram o P34 e o GDP dos leitões.

4.5 Microbiota intestinal

A Tabela 9 apresenta as médias da contagem de microrganismos mesófilos, Gram negativos totais, Gram positivos totais, *Lactobacillus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* e *Escherichia coli* no conteúdo do duodeno e do jejuno dos leitões, em função dos tratamentos. Os valores médios da contagem de microrganismos, por unidade experimental, estão apresentados no Apêndice J.

Tabela 9 – Médias de microrganismos mesófilos, Gram negativos totais, Gram positivos totais, *Lactobacillus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* e *Escherichia coli* no conteúdo do duodeno e do jejuno dos leitões, em função dos tratamentos

Variáveis	Tratamentos					P=	Regressão ²		Contrastes ³		CV ⁴ (%)
	Am ¹	Níveis de nucleotídeos na dieta (ppm)									
		0	100	150	200		L	Q	C1	C2	
Mesófilos	5,39	6,64	6,12	5,83	6,07	0,399	NS	NS	NS	NS	14,37
Gram negativos	3,59	3,66	2,71	3,67	3,76	0,695	NS	NS	NS	NS	33,09
Gram positivos	5,11	6,62	6,09	5,56	5,55	0,169	NS	NS	NS	NS	14,47
<i>Lactobacillus</i>	3,95	4,46	3,50	3,97	4,04	0,861	NS	NS	NS	NS	30,15
<i>Staphylococcus</i>	0,76	1,68	1,04	0,00	0,92	0,283	NS	NS	NS	NS	114,46
<i>E. coli</i>	1,85	2,73	2,51	3,13	3,11	0,957	NS	NS	NS	NS	99,86

¹Am = antimicrobiano (dieta basal com inclusão de 120 ppm de clorohidroquinolina);

²Regressão: L = linear; Q = quadrática;

³Contrastes: C1 = 0 x Am; C2 = Am x média de 100, 150 e 200 ppm de nucleotídeos;

⁴Coefficiente de variação;

NS = não significativo (P>0,05).

A contagem de microrganismos mesófilos, Gram positivos totais, Gram negativos totais, *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* no duodeno e no jejuno dos leitões não foi influenciada (P>0,05) pela adição de nucleotídeos à dieta. Em estudo recente, a inclusão de 1.000 ppm de nucleotídeos não afetou o número de bactérias totais, *Lactobacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Bifidobacterium* spp. e enterobactérias, além de não alterar a atividade das enzimas amilase, maltase e lactase na digesta ileal de leitões alojados em baias individuais, em adequadas condições higiênicas (SAUER et al., 2012). Os autores acreditam que os efeitos benéficos dos nucleotídeos só serão evidenciados na microbiota intestinal após seis semanas de fornecimento na dieta, como já foi relatado por Castillo et al. (2007), ou em condições de alta contaminação microbiana.

O microrganismo *Clostridium perfringens* não foi analisado estatisticamente, uma vez que a quantificação em todas as amostras foi inferior a 10 unidades formadoras de colônia por grama (UFC/g). O microrganismo *Salmonella* spp. foi detectado somente nas amostras dos animais do tratamento controle, não sendo observado para os demais tratamentos, o que evidencia o papel do nucleotídeo e do antibiótico na redução deste microrganismo na microbiota intestinal de leitões.

O efeito melhorador do desempenho dos animais com o uso de agentes antimicrobianos está bem documentado (BOSI et al., 2011; CROMWELL, 2002; McDERMOTT et al., 2002; STEIN, 2002). Embora o principal modo de ação seja o controle de doenças subclínicas, alguns antibióticos estimulam o crescimento de microrganismos benéficos que sintetizam nutrientes no trato digestório (BRUMANO, GATTÁS, 2009). Em

estudos anteriores, o uso de antimicrobianos na dieta de leitões recém-desmamados (COLLIER et al., 2003) e de frangos (ENGBERG et al., 2000) foi eficiente em diminuir a variabilidade da microbiota ileal, com menor quantidade de *Clostridium* e bactérias totais e aumento de *Lactobacillus*.

A microbiota intestinal de leitões pode sofrer alterações com a inclusão de nucleotídeos à dieta (ANDRÉS-ELIAS et al., 2007), com predominância de bifidobactérias e redução no número de bactérias patogênicas como *Escherichia coli*, *Clostridium* e *Salmonella* (UAUY; QUAN; GIL, 1994), além de aumento na população de bacteroides e *Lactobacillus* (PRICE et al., 2010). Níveis crescentes (2,5, 5,0, 10,0 e 20,0 g/kg) de extrato de levedura (SHEN et al., 2009), assim como 1.000 ppm de parede celular de levedura *Saccharomyces cerevisiae* (GHOSH et al., 2012), promoveram a redução das bactérias *Escherichia coli* e *Salmonella*, além de efeitos benéficos no ganho de peso e na morfologia intestinal dos leitões. No presente estudo, ressalta-se que os tratamentos com adição de nucleotídeos ou antibiótico à dieta auxiliaram na redução do microrganismo *Salmonella* spp. na microbiota intestinal dos leitões. Além disso, a utilização de 5 e 3% de plasma desidratado nas dietas pré-inicial e inicial, respectivamente, pode ter auxiliado no equilíbrio da microbiota do leitão recém-desmamado, evidenciado pela melhora no P34, no GDP e no estado de saúde dos animais, já anteriormente relatado por Caim e Zimmerman (1997). O uso do plasma, associado à qualidade dos ingredientes lácteos e dos aminoácidos sintéticos, que compuseram as dietas experimentais, pode ter sido importante no controle da microbiota para os animais dos diferentes tratamentos.

5 CONCLUSÕES

A inclusão de até 200 ppm de nucleotídeos em dietas complexas para leitões recém-desmamados melhora o desempenho dos animais, sem afetar a frequência de diarreia, a morfometria de órgãos, a histologia do epitélio intestinal e a microbiota intestinal de leitões em fase de creche. Portanto, o nucleotídeo pode ser considerado um aditivo eficaz em substituição aos antimicrobianos melhoradores de desempenho.

REFERÊNCIAS

ABREU, M.L.T.; DONZELE, J.L.; SARAIVA, A.; OLIVEIRA, R.F.M.; FORTES, E.I.; GRAÑA, G.L. Glutamina, nucleotídeos e plasma suíno em rações para leitões recém-desmamados. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, v. 39, p. 520-525, 2010.

ADEOLA, O.; KING, D.E. Developmental changes in morphometry of the small intestine and jejunal sucrase activity during the first nine weeks of postnatal growth in pigs. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 84, p. 112-118, 2006.

ANDRADE, C.; ALMEIDA, V.V.; COSTA, L.B.; BERENCHTEIN, B.; MOURÃO, G.B.; MIYADA, V.S. Levedura hidrolisada como fonte de nucleotídeos para leitões recém-desmamados. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, v. 40, p. 788-796, 2011.

ANDRÉS-ELIAS, N.; PUJOLS, J.; BADIOLA, I.; TORRALLARDONA, D. Effect of nucleotides and carob pulp on gut health and performance of weanling piglets. **Livestock Science**, Amsterdam, v. 108, p. 280-283, 2007.

ARAÚJO, L.F.; JUNQUEIRA, O.M.; LOPES, E.L.; ARAÚJO, C.S.S.; ORTOLAN, J.H.; LAURENTIZ, A.C. Utilização da levedura desidratada (*Saccharomyces cerevisiae*) para leitões na fase inicial. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 36, p. 1576-1581, 2006.

ARAÚJO, W.A.G.; FERREIRA, A.S.; RENAUDEAU, D.; BRUSTOLINI, P.C.; SILVA, B.A.N. Effects of diet protein source on the behavior of piglets after weaning. **Livestock Science**, Amsterdam, v. 132, p. 35-40, 2010.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA PRODUTORA E EXPORTADORA DE CARNE SUÍNA. **Ranking mundial - 2011**. São Paulo: ABIPECS, 2012. Disponível em: <<http://www.abipecs.org.br/news/486/101/Ranking-Mundial---2011.html>>. Acesso em: 25 jan. 2012.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS CRIADORES DE SUÍNOS. **Consumo de carne suína no Brasil atinge 15,1kg per capita**. Brasília: ABCS, 2011. Disponível em: <<http://www.abcs.org.br/informativo-abcs/916-consumo-de-carne-suina-no-brasil-atinge-151kg-per-capita->>. Acesso em: 25 jan. 2012.

ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS. **Official methods of analysis**. 18th ed. Gaithersburg, 2005. 245 p.

BERTECHINI, A.G. Nutrição aplicada de suínos. In: _____. **Nutrição de monogástricos**. Lavras: UFLA, 2006. cap. 12, p. 253-280.

BIAGI, G.; PIVA, A.; MOSCHINI, M.; VEZZALI, E.; ROTH, F.X. Performance, intestinal microflora, and wall morphology of weanling pigs fed sodium butyrate. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 85, p. 1184-1191, 2007.

BOLELI, I.C.; MAIORKA, A.; MACARI, M. Estrutura funcional do trato digestório. In: MACARI, M.; FURLAN, R. L.; GONZALES, E. **Fisiologia aviária aplicada a frangos de corte**. Jaboticabal: FUNEP, 2002. cap. 5, p. 75-95.

BONTEMPO, V.; Di GIANCAMILLO, A.; SAVOINI, G.; DELL'ORTO, V.; DOMENEGHINI, C. Live yeast dietary supplementation acts upon intestinal morpho-functional aspects and growth in weanling pigs. **Animal Feed Science and Technology**, Amsterdam, v. 129, p. 224-236, 2006.

BOSI, P.; MERIALDI, G.; SCANDURRA, S.; MESSORI, S.; BARDASI, L.; NISI, I.; RUSSO, D.; CASINI, L.; TREVISI, P. Feed supplemented with 3 different antibiotics improved food intake and decreased the activation of the humoral immune response in healthy weaned pigs but had differing effects on intestinal microbiota. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 89, p. 4043-4053, 2011.

BRANDT, K.G.; SAMPAIO, M.M.S.C.; MIUKI, C.J. Importância da microflora intestinal. **Pediatria**, São Paulo, v. 28, p. 117-127, 2006.

BRASIL. Ministério da Agricultura. **Tabela de aditivos antimicrobianos, anticoccidianos e agonistas com uso autorizado na alimentação animal**. Brasília, 2008. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/animal/alimentacao/aditivos/aditivos-autorizados>>. Acesso em: 27 jan. 2012.

BRUMANO, G.; GATTÁS, G. Implicações sobre o uso de antimicrobianos em rações de monogástricos. **Revista Eletrônica Nutritime**, Recife, v. 6, p. 953-956, 2009.

BUDDINGTON, R.K.; ELNIF, J.; PUCHAL-GARDINER, A.A.; SANGILD, P.T. Intestinal apical amino acid absorption during development of the pig. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Rockville, v. 280, p. 241-247, 2001.

BUENO, J.; TORRES, M.; ALMENDROS, A.; CARMONA, R.; NUÑEZ, M.C.; RIOS, A.; GIL, A. Effect of dietary nucleotides on small intestinal repair after diarrhea. Histological and ultrastructural changes. **Gut**, London, v. 35, p. 926-933, 1994.

CAIM, C.M.; ZIMMERMAN, D.R. Effect of spray dried plasma (SDP) on faecal shedding of hemolytic *E. coli* (HEC) and rotavirus by pigs in a segregated early-weaned (SEW) environment. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 75, p. S61, 1997. Supplement.

CARVER, J.D.; WALKER, W.A. The role of nucleotides in human nutrition. **The Journal of Nutrition Biochemistry**, Stoneham, v. 6, p. 58-72, 1995.

CASTILLO, M.; MARTÍN-ORÚE, S.M.; ANGUITA, M.; PÉREZ, J.F.; GASA, J. Adaptation of gut microbiota to corn physical structure and different types of dietary fibre. **Livestock Science**, Amsterdam, v. 109, p. 149-152, 2007.

CERA, K.R.; MAHAN, D.C.; CROSS, R.F.; REINHART, G.A.; WHITMOYER, R.E. Effect of age, weaning and postweaning diet on small intestinal growth and jejunal morphology in young swine. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 66, p. 574-584, 1988.

CHAMPE, P.C.; HARVEY, R.A.; FERRIER, D.R. Metabolismo dos nucleotídeos. In: _____. **Bioquímica ilustrada**. Porto Alegre: Artmed, 2009. cap. 22, p. 291-306.

COLE, M.; VARLEY, M. Recent advances in the feeding and nutrition of the piglet. In: SEMINÁRIO INTERNACIONAL DE SUINOCULTURA, 2000, São Paulo. **Anais...** São Paulo: VIV América Latina, 2000. p. 37-52.

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

COMPÊNDIO BRASILEIRO DE ALIMENTAÇÃO ANIMAL. **Microingredientes:** microingredientes na alimentação animal. São Paulo: Sindirações; Anfal, 2009. 45 p.

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

CUNNINGHAM, J.C. Digestão e absorção: os processos não-fermentativos. In: _____. **Tratado de fisiologia veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 29, p. 263-287.

DAVIS, M.E.; SEARS, S.C.; APPLE, J.K.; MAXWELL, C.V.; JOHNSON, Z.B. Effect of weaning age and commingling after the nursery phase of pigs in a wean-to-finish facility on growth, and humoral and behavioral indicators of well-being. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 84, p. 743-756, 2006.

DOMENEGHINI, C.; Di GIANCAMILLO, A.; SAVOINI, G.; PARATTE, R.; BONTEMPO, V.; DELL'ORTO, V. Structural patterns of swine ileal mucosa following L-glutamine and nucleotide administration during the weaning period. An histochemical and histometrical study. **Histology and Histopathology**, Murcia, v. 19, p. 49-58, 2004.

DONZELE, J.L.; ABREU, M.L.T.; HANNAS, M.I. Recentes avanços na nutrição de leitões. In: SIMPÓSIO SOBRE MANEJO E NUTRIÇÃO DE AVES E SUÍNOS E TECNOLOGIA DA PRODUÇÃO DE RAÇÕES, 2002, Campinas. **Anais...** Campinas: CBNA, 2002. p. 103-162.

DREAU, D.; LALLÈS, J.P.; PHILOUZE-ROME, V.; TOULLEC, R.; SALMON, H. Local and systemic immune responses to soybean protein ingestion in early-weaned pigs. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 72, p. 2090-2098, 1994.

EASTER, R.A. Acidification of diets for pigs. In: COLE, D.J.A.; HARESIGN, W.; GARNSWORTHY, P.C. **Recent development in pig nutrition 2**. Nottingham: University Press, 1993. chap. 17, p. 256-266.

ENGBERG, R.M.; HEDEMANN, M.S.; LESER, T.D.; JENSEN, B.B. Effect of zinc bacitracin and salinomycin on intestinal microflora and performance of broilers. **Poultry Science**, Champaign, v. 79, p. 1311-1319, 2000.

EUROPEAN COMMUNITY COMMISSION DIRECTIVE. Council Directive of 9 November 2001 amending directive 91/630/EEC laying down minimum standards for the protection of pigs. **Official Journal European Communities**, London, v. 316, p. 36-38, 2001.

FAN, M.Z.; ADEOLA, O.; ASEM, E.K.; KING, D. Postnatal ontogeny of kinetics of porcine jejunal brush border membrane-bound alkaline phosphatase, aminopeptidase N and sucrose activities. **Comparative Biochemistry and Physiology - Part A: Molecular & Integrative Physiology**, Victoria, v. 132, p. 599-607, 2002.

FANARO, S.; CHIERICI, R.; GUERRINI, P.; VIGI, V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. **Acta Paediatrica Supplement**, Madison, v. 91, p. S48-S55, 2003.

FRIESEN, K.G.; GOODBAND, R.D.; NELSEN, J.L.; BLECHA, F.; REDDY, D.N.; REDDY, P.G.; KATS, L.J. The effect of pre- and postweaning exposure to soybean meal on growth performance and on the immune response in the early-weaned pig. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 71, p. 2089-2098, 1993.

GENTILINI, F.P.; GONÇALVES, F.M.; SILVA, R.A.G.; NUNES, P.M.; ANCIUTI, M.A.; RUTZ, F. Desempenho produtivo e qualidade de ovos de poedeiras semipesadas com adição de extrato de leveduras na dieta. **Ciência Animal Brasileira**, Goiás, v. 10, p. 1110-1114, 2009.

GHOSH, T.K.; HALDAR, S.; BEDFORD, M.R.; MUTHUSAMI, N.; SAMANTA, I. Assessment of yeast cell wall as replacements for antibiotic growth promoters in broiler diets: effects on performance, intestinal histo-morphology and humoral immune responses. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, Berlin, v. 96, p. 275-284, 2012.

GOMES, J.D.F.; PUTRINO, S.M.; MARTELLI, M.R.; ISHI, M.P.; SOBRAL, P.J.A.; FUKUSHIMA, R.S. Morfologia de órgãos digestivos e não digestivos de suínos de linhagens modernas durante as fases de crescimento, terminação e pós-terminação. **Acta Scientiarum Animal Science**, Maringá, v. 29, p. 261-266, 2007.

HAMOSH, M. Introduction: should infant formulas be supplemented with bioactive components and conditionally essential nutrients present in human milk? **The Journal of Nutrition**, Bethesda, v. 127, p. S971-S974, 1997. Supplement.

HAMPSON, D.J. Alterations in piglet small intestinal structure at weaning. **Research in Veterinary Science**, Rome, v. 40, p. 32-40, 1986.

HEDEMANN, M.S.; DYBKJÆR, L.; JENSEN, B.B. Pre-weaning eating activity and morphological parameters in the small and large intestine of piglets. **Livestock Production Sciences**, Amsterdam, v. 108, p. 128-131, 2007.

HOLEN, E.; JONSSON, R. Dietary nucleotides and intestinal cell lines: I. Modulation of growth. **Nutrition Research**, Storrs, v. 24, p. 197-207, 2004.

HOLZAPFEL, W.H.; HABERER, P.; SNEL, J.; SCHILLINGER, U.; VELD, J.H.J.H. Overview of gut flora and probiotics. **International Journal of Food Microbiology**, Torino, v. 41, p. 85-101, 1998.

JUNG, B.; BATAL, A.B. Effect of dietary nucleotide supplementation on performance and development of the gastrointestinal tract of broilers. **British Poultry Science**, Edinburgh, v. 53, p. 98-105, 2012.

KELLY, D.; SMITH, J.A.; McCRAKEN, K.J. Digestive development of the early weaned pig. 2. Effect of level of food intake on digestive enzyme activity during the immediate post weaning period. **British Journal of Nutrition**, Southampton, v. 65, p. 181-188, 1991.

KICK, A.R.; TOMPKINS, M.B.; FLOWERS, W.L.; WHISNANT, C.S.; ALMOND, G.W. Effects of stress associated with weaning on the adaptive immune system in pigs. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 90, p. 649-656, 2012.

KIM, S.W.; HURLEY, W.L.; HAN, I.K.; EASTER, R.A. Changes in tissue composition associated with mammary gland growth during lactation in sows. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 77, p. 2510-2516, 1999.

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

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

KULKARNI, A.D.; FANSLOW, W.C.; RUDOLPH, F.B.; VAN BUREN, C.T. Expression of immune cell surface makers in vivo and immune competence in mice by dietary nucleotides. **Transplantation Proceedings**, Amsterdam, v. 21, p. 121-126, 1989.

LAINE, T.M.; LYYTIKÄINEN, T.; YLIAHO, M.; ANTTILA, M. Risk factors for post-weaning diarrhea on piglet producing farms in Finland. **Acta Veterinaria Scandinavica**, Copenhagen, v. 50, p. 1-11, 2008.

LALLÈS, J.P.; BOSI, P.; SMIDT, H.; STOKES, C.R. Weaning - a challenge to gut physiologists. **Livestock Production Sciences**, Amsterdam, v. 108, p. 82-93, 2007.

LAY JR., D.C.; MATTERI, R.L.; CARROLL, J.A.; FANGMAN, T.J.; SAFRANSKI, T.J. Preweaning survival in swine. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 80, p. 74-86, 2002. Supplement.

Le DIVIDICH, J.; SÈVE, B. Effects of underfeeding during the weaning period on growth, metabolism, and hormonal adjustments in the piglet. **Domestic Animal Endocrinology**, Philadelphia, v. 19, p. 63-74, 2000.

LEE, D.N.; LIU, S.R.; CHEN, Y.T.; WANG, R.C.; LIN, S.Y.; WENG, C.F. Effects of diets supplemented with organic acids and nucleotides on growth, immune responses and digestive tract development in weaned pigs. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, Berlin, v. 91, p. 508-518, 2007.

LI, P.; GATLIN III, D.M. Nucleotide nutrition in fish: Current knowledge and future applications. **Aquaculture**, Stirling, v. 251, p. 141-152, 2006.

- LINDEMANN, M.D.; CORNELIUS, S.G.; EL KANDELGY, S.M.; MOSER, R.L.; PETTIGREW, J.E. Effect of age, weaning and diet on digestive enzyme levels in the piglet. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 62, p. 1296-1307, 1986.
- LIOTTA, L.; MARINO, F.; CHIOFALO, V.; LANTERI, G.; D'ALESSANDRO, E.; CHIOFALO, B. Dietary nucleotides in broilers: effects on productive performances and intestinal morphometry. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ENERGY AND PROTEIN METABOLISM AND NUTRITION, 2010, Parma. **Anais...** Parma: EAAP Publication, 2010. p. 209-210.
- MACARI, M. Mecanismos de proliferação e reparação da mucosa gastrintestinal em aves. In: SIMPÓSIO DE COCCIDIOSE E ENTERITE, 1., 1995, Campinas. **Anais...** Campinas: Roche, 1995. p. 19-22.
- MACHADO, J. Carne suína: balanço 2011 e perspectivas para 2012. **PorkWorld**, Campinas, v. 66, p. 28-29, 2012.
- MACKIE, R.I.; SGHIR, A.; GASKINS, H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Houston, v. 69, p. S1035-S1045, 1999. Supplement.
- MAIORKA, A.; BOLELI, I. C.; MACARI, M. Desenvolvimento e reparo da mucosa intestinal. In: MACARI, M.; FURLAN, R.L.; GONZALES, E. **Fisiologia aviária aplicada a frangos de corte**. Jaboticabal: FUNEP/UNESP, 2002. cap. 8, p. 113-123.
- MANZANILLA, E.G.; PÉREZ, J.F.; MARTÍN, M.; BLANDÓN, J.C.; BAUCCELLS, F.; KAMEL, C.; GASA, J. Dietary protein modifies effect of plant extract in the intestinal ecosystem of the pig at weaning. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 87, p. 2019-2037, 2009.
- MARION, J.; BIERNAT, M.; THOMAS, G.S.; BRETON, Y.L.; ZABIELSKI, R.; HUËROU-LURON, I.L.; DIVIDICH, J.L. Small intestine growth and morphometry in piglets weaned at 7 days of age. Effects of level of energy intake. **Reproduction Nutrition Development**, Courtaboeuf, v. 42, p. 339-354, 2002.
- MARTÍNEZ-PUIG, D.; BORDA, E.; MANZANILLA, E.G.; CHETRIT, C.; PÉREZ, J.F. Dietary nucleotides supplementation alleviates villus atrophy and improves immune response of early weaned piglets. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 83, p. S30, 2005. Supplement.
- MATEO, C.D.; PETERS, D.N.; STEIN, H.H. Nucleotides in sow colostrum and milk at different stages of lactation. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 82, p. 1339-1342, 2004.
- McCAULEY, R.; KONG, S.; HALL, J. Review: glutamine and nucleotide metabolism within enterocytes. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, Aspen, v. 22, p. 105-111, 1998.
- McDERMOTT, P.F.; ZHAO, S.; WAGNER, D.D.; SIMJEE, S.; WALKER, R.D.; WHITE, D.G. The food safety perspective of antibiotic resistance. **Animal Biotechnology**, Illinois, v. 13, p. 71-84, 2002.

MENOYO, D.; SERRANO, M.P.; BARRIOS, V.; VALENCIA, D.G.; LÁZARO, R.; ARGENTE, J.; MATEOS, G.G. Cereal type and heat processing of the cereal affect nutrient digestibility and dynamics of serum insulin and ghrelin in weanling pigs. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 89, p. 2793-2800, 2011.

MIELE, M.; MACHADO, J.S. Os caminhos da Suinocultura. **Suinocultura Industrial**, Itu, v. 225, p. 35-42, 2010.

MOORE, K.L.; MULLAN, B.P.; PLUSKE, J.R.; KIM, J.C.; D'SOUZA, D.N. The use of nucleotides, vitamins and functional amino acids to enhance the structure of the small intestine and circulating measures of immune function in the post-weaned piglet. **Animal Feed Science and Technology**, Amsterdam, v. 165, p. 184-190, 2011.

MOSENTHIN, R. Physiology of small and large intestine of swine – review. **American Journal of Applied Sciences**, New York, v. 11, p. 608-619, 1998.

NABUURS, M.J.A.; VAN ZIJDERVELD, F.G. Clinical and microbiological field studies in the Netherlands of diarrhoea in pigs at weaning. **Research in Veterinary Science**, Rome, v. 55, p. 70-77, 1993.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Nutrient requirements of swine**. 10th ed. Washington: National Academy Press, 1998. 210 p.

NORTON, R.; LEITE, J.; VIEIRA, E.; BAMBIRRA, E.; MOURA, C.; PENNA, G.; PENNA, F. Use of nucleotides in weanling rats with diarrhea induced by a lactose overload: effect on the evolution of diarrhea and weight and on the histopathology of intestine, liver and spleen. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 34, p. 195-202, 2001.

OETTING, L.L.; UTIYAMA, C.E.; GIANI, P.A.; RUIZ, U.S.; MIYADA, V.S. Efeitos de extratos vegetais e antimicrobianos sobre a digestibilidade aparente, o desempenho, a morfometria dos órgãos e a histologia intestinal de leitões recém-desmamados. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, v. 35, p. 1389-1397, 2006.

PARTANEN, K.; SILJANDER-RASI, H.; ALAVIUEHKOLA, T.; SUOMI, K.; FOSSI, M. Performance of growing-finishing pigs fed medium- or high-fibre diets supplemented with avilamycin, formic acid or formic acid-sorbate blend. **Livestock Production Sciences**, Amsterdam, v. 73, p. 139-152, 2002.

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

PORKWORLD. **Guia executivo da suinocultura**. Campinas: ANIMALWORLD, v. 66, jan/fev. 2012. 124 p.

POSSAMAI, M. **Desempenho, metabolismo e microbiota intestinal de leitões alimentados com rações contendo probióticos e simbióticos**. 2010. 64 p. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) – Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Marechal Cândido Rondon, 2010.

PRICE, K.L.; TOTTY, H.R.; LEE, H.B.; UTT, M.D.; FITZNER, G.E.; YOON, I.; PONDER, M.A.; ESCOBAR, J. Use of *Saccharomyces cerevisiae* fermentation product on growth performance and microbiota of weaned pigs during *Salmonella* infection. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 88, p. 3896-3908, 2010.

PUPA, J.M.R. Saúde intestinal dos leitões. In: SIMPÓSIO BRASIL SUL DE SUINOCULTURA, 1., 2008, Chapecó. **Anais...** Chapecó: Embrapa Suínos e Aves, 2008. p. 13-27.

QUADROS, A.R.B.; KIEFER, C.; HENN, J.D.; SCARIOT, G.; SILVA, J.H.S. Dietas simples e complexa sobre o desempenho de leitões na fase de creche. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 32, p. 109-114, 2002.

RANTZER, D.; SVENDSEN, J.; WESTRÖM, B. Effects of a strategic feed restriction on pig performance and health during the post-weaning period. **Acta Agriculturae Scandinavica**, Copenhagen, v. 46, p. 219-226, 1996.

RODWELL, V.W. Estrutura, função e replicação das macromoléculas informacionais. In: CHAMPE, P.C. **Bioquímica ilustrada**. Porto Alegre: Artmed, 2009. cap. 33, p. 286-292.

ROSTAGNO, H.S.; ALBINO, L.F.T.; DONZELE, J.L.; GOMES, P.C.; OLIVEIRA, R.F.; LOPES, D.C.; FERREIRA, A.S.; BARRETO, S.L.T. **Tabelas brasileiras para aves e suínos**: composição de alimentos e exigências nutricionais. 2. ed. Viçosa: Universidade Federal de Viçosa, 2005. 186 p.

ROSTAGNO, H.S.; ALBINO, L.F.T.; DONZELE, J.L.; GOMES, P.C.; OLIVEIRA, R.F.; LOPES, D.C.; FERREIRA, A.S.; BARRETO, S.L.T.; EUCLIDES, R.F. **Tabelas brasileiras para aves e suínos**: composição de alimentos e exigências nutricionais. 3. ed. Viçosa: Universidade Federal de Viçosa, 2011. 252 p.

SANTOS, V.M.; THOMAZ, M.C.; PASCOAL, L.A.F.; RUIZ, U.S.; WATANABE, P.H.; HUAYNATE, R.A.R.; SILVA, S.Z.S.; FARIA, H.G. Digestibilidade, desempenho e características morfofisiológicas do trato digestório de leitões desmamados sob dietas com mananoligossacarídeo. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Brasília, v. 45, p. 99-105, 2010.

SAUER, N.; MOSENTHIN, R.; BAUER, E. The role of dietary nucleotides in single-stomached animals. **Nutrition Research Reviews**, Cambridge, v. 25, p. 46-59, 2011.

SAUER, N.; EKLUND, M.; ROTH, S.; RINK, F.; JEZIERNY, D.; BAUER, E.; MOSENTHIN, R. Short-term effect of dietary yeast nucleotide supplementation on small intestinal enzyme activities, bacterial populations and metabolites and ileal nutrient digestibilities in newly weaned pigs. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, Berlin, v. 96, p. 700-708, 2012.

SHEN, Y.B.; PIAO, X.S.; KIM, S.W.; WANG, L.; LIU, P.; YOON, I.; ZHEN, Y.G. Effects of yeast culture supplementation on growth performance, intestinal health and immune response of nursery pigs. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 87, p. 2614-2624, 2009.

SHINER, M.; PUTMAN, M.; NICHOLS, V.N.; NICHOLS, B.L. Pathogenesis of small-intestinal mucosal lesions in chronic diarrhea of infancy: I. A light microscopic study. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, New York, v. 11, p. 464-480, 1990.

SILVA, L.P.; NÖRNBERG, J.L. Prebióticos na nutrição de não ruminantes. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 33, p. 983-990, 2003.

SINGHAL, A.; MACFARLANE, G.; MACFARLANE, S.; LANIGAN, J.; KENNEDY, K.; ELIAS-JONES, A.; STEPHENSON, T.; DUDEK, P.; LUCAS, A. Dietary nucleotides and fecal microbiota in formula-fed infants: a randomized controlled trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 87, p. 1785-1792, 2008.

SISSONS, J.W. Aetiology of diarrhea. In: COLE, D.J.A.; HARESIGN, W.; GARNSWORTHY, P.C. **Recent development in pig nutrition 2**. Nottingham: University Press, 1993. chap. 18, p. 267-284.

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

STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM INSTITUTE. **SAS**: user's guide statistics. Cary, 2001. 155 p.

STEIN, H.H. Experience of feeding pigs without antibiotics: a european perspective. **Animal Biotechnology**, Illinois, v. 13, p. 85-95, 2006. 2002.

STEWART, C.S. Microorganisms in hindgut fermentors. In: MACKIE, R.I.; WHITE, B.A.; ISAACSON, R.E. (Ed.). **Gastrointestinal microbiology**. New York: Chapman and Hall, 1997. chap. 4, p. 142-186.

SUPERCHI, P.; SALERI, R.; BORGHETTI, P.; De ANGELIS, E.; FERRARI, L.; CAVALLI, V.; AMICUCCI, P.; OSSIPRANDI, M.C.; SABBIONI, A. Effects of dietary nucleotide supplementation on growth performance and hormonal and immune responses of piglets. **Animal**, Munich, v. 1, p. 1-7, 2012.

TAHMASEBI-KOHYANI, A.; KEYVANSHOKOOH, S.; NEMATOLLAHI, A.; MAHMOUDI, N.; PASHA-ZANOOSI, H. Dietary administration of nucleotides to enhance growth, humoral immune responses, and disease resistance of the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) fingerlings. **Fish & Shellfish Immunology**, Aberdeen, v. 30, p. 189-193, 2011.

TEIXEIRA, A.O.; LOPES, D.C.; FERREIRA, A.S.; DONZELE, J.L.; COSTA, I.R.S.; OLIVEIRA, R.F.M.; FERREIRA, V.P.A.; SOUZA, A.V.C. Efeito de dietas simples e complexas sobre a morfofisiologia gastrintestinal de leitões até 35 dias de idade. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, v. 32, p. 926-934, 2003.

THOMAZ, M.C.; SILVEIRA, A.C.; KRONKA, R.N.; NAKAGHI, L.S.O.; BUDIÑO, F.E.L. Fontes proteicas e idades de abate sobre a estrutura e ultraestrutura do intestino delgado de leitões desmamados. **Brazilian Journal of Veterinary Research Animal Science**, São Paulo, v. 48, p. 408-418, 2011.

THORELL, L.; SJÖBERG, L.; HERNELL, O. Nucleotides in human milk: sources and metabolism by the newborn infant. **Pediatric Research**, Boston, v. 40, p. 845-852, 1996.

TRAN, H.; MORENO, R.; HINKLE, E.E.; BUNDY, J.W.; WALTER, J.; BURKEY, T.E.; MILLER, P.S. Effects of lactose and yeast-dried milk on growth performance, fecal microbiota, and immune parameters of nursery pigs. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 90, p. 3049-3059, 2012.

TRINDADE NETO, M.A.; BERTO, D.A.; MIGUEL, W.C.; SOTO, W.C. Manejo alimentício de lechones desmamados em idade antecipada. **Archivos Latinoamericanos de Producción Animal**, Maracaibo, v. 15, p. 158-170, 2007.

TUCCI, F.M.; THOMAZ, M.C.; NAKAGHI, L.S.O.; HANNAS, M.I.; SCANDOLERA, A.J.; BUDIÑO, F.E.L. Efeito da adição de agentes tróficos na dieta de leitões desmamados sobre a estrutura e ultraestrutura do intestino delgado e sobre o desempenho. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 63, p. 931-940, 2011.

UAUY, R.; QUAN, R.; GIL, A. Role of nucleotides in intestinal development and repair: implications for infant nutrition. **The Journal of Nutrition**, Philadelphia, v. 124, p. 1436-1441, 1994.

VANUCCI, F.A.; GUEDES, R.M.C. Fisiopatologia das diarreias em suínos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 39, p. 2233-2242, 2009.

YAU, K.I.; HUANG, C.B.; CHEN, W.; CHEN, S.J.; CHOU, Y.H.; HUANG, F.Y.; KUA, K.E.; CHEN, N.; McCUE, M.; ALARCON, P.A.; TRESSLER, R.L.; COMER, G.M.; BAGGS, G.; MERRITT, R.J.; MASOR, M.L. Effect of nucleotide on diarrhea and immune responses in healthy term infants in Taiwan. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, New York, v. 36, p. 37-43, 2003.

XU, R.J.; WANG, F.; ZHANG, S.H. Postnatal adaptation of the gastrointestinal tract in neonatal pigs: a possible role of milk-borne growth factors. **Livestock Production Sciences**, Amsterdam, v. 66, p. 95-107, 2000.

YU, I.T.; WU, J.F.; YANG, P.C.; LIU, C.Y.; LEE, D.N.; YEN, H.T. Roles of glutamine and nucleotides in combination in growth, immune responses and FMD antibody titres of weaned pigs. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 75, p. 379-385, 2002.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Peso (kg) dos animais ao 1º, 14º e 34º dia do período experimental, considerando a média da unidade experimental

Dias de experimento	Bloco	Tratamentos				
		Am ¹	Níveis de nucleotídeos na dieta (ppm)			
			0	100	150	200
1º dia	1	7,49	7,48	7,56	7,55	7,56
	2	6,96	6,90	6,93	6,96	6,96
	3	6,33	6,32	6,33	6,31	6,34
	4	5,69	5,43	5,48	5,40	5,69
	5	7,08	6,97	7,22	6,99	7,16
	6	6,33	6,44	6,42	6,41	6,31
	7	6,02	6,00	6,02	6,04	6,01
	8	5,58	5,63	5,62	5,62	5,59
	Média	6,43	6,40	6,45	6,41	6,45
14º dia	1	13,80	14,10	14,34	14,87	13,87
	2	14,01	13,14	13,98	14,04	14,10
	3	13,25	13,26	12,95	13,15	13,37
	4	10,98	10,44	10,99	10,58	11,60
	5	13,79	13,24	14,39	12,73	13,86
	6	12,82	13,41	13,28	12,38	12,34
	7	11,56	10,64	11,64	12,69	11,69
	8	11,38	10,20	10,84	10,77	10,48
	Média	12,70	12,30	12,80	12,65	12,66
34º dia	1	25,36	26,76	27,30	27,81	25,55
	2	22,61	24,32	23,63	24,07	26,72
	3	21,68	24,15	24,03	24,56	24,75
	4	19,88	20,44	21,81	20,51	22,12
	5	25,15	25,42	26,74	24,84	26,27
	6	23,54	25,69	25,08	24,41	23,53
	7	23,34	22,27	22,62	25,15	23,59
	8	23,10	19,56	21,80	22,10	21,28
	Média	23,08	23,58	24,13	24,18	24,23

¹Am = antimicrobiano (dieta basal com inclusão de 120 ppm de clorohidroxiquinolina).

APÊNDICE B – Consumo diário de ração por leitão (kg) nos períodos de 1 a 14 dias e de 1 a 34 dias, considerando a média da unidade experimental

Dias de experimento	Bloco	Tratamentos				
		Am ¹	Níveis de nucleotídeos na dieta (ppm)			
			0	100	150	200
1 a 14	1	0,617	0,651	0,686	0,662	0,592
	2	0,666	0,588	0,669	0,673	0,700
	3	0,617	0,615	0,615	0,691	0,668
	4	0,454	0,464	0,538	0,498	0,560
	5	0,664	0,671	0,715	0,591	0,665
	6	0,681	0,699	0,661	0,654	0,662
	7	0,634	0,509	0,601	0,658	0,592
	8	0,550	0,504	0,527	0,584	0,542
	Média	0,610	0,588	0,626	0,626	0,623
1 a 34	1	0,902	0,944	1,022	0,997	0,866
	2	0,838	0,853	0,886	0,881	0,970
	3	0,772	0,874	0,858	0,908	0,921
	4	0,864	0,675	0,774	0,578	0,791
	5	0,992	1,062	1,099	0,812	1,094
	6	0,949	1,103	1,085	0,886	0,983
	7	0,980	0,837	0,885	0,945	1,102
	8	0,915	0,745	0,884	0,954	0,675
	Média	0,901	0,887	0,937	0,870	0,925

¹Am = antimicrobiano (dieta basal com inclusão de 120 ppm de clorohidroquinolina).

APÊNDICE C – Ganho diário de peso por leitão (kg) nos períodos de 1 a 14 dias e de 1 a 34 dias, considerando a média da unidade experimental

Dias de experimento	Bloco	Tratamentos				
		Am ¹	Níveis de nucleotídeos na dieta (ppm)			
			0	100	150	200
1 a 14	1	0,451	0,473	0,484	0,523	0,450
	2	0,503	0,445	0,504	0,506	0,510
	3	0,494	0,495	0,472	0,488	0,502
	4	0,378	0,358	0,394	0,370	0,423
	5	0,480	0,448	0,512	0,410	0,479
	6	0,464	0,498	0,489	0,426	0,431
	7	0,396	0,331	0,402	0,475	0,406
	8	0,414	0,326	0,373	0,368	0,349
	Média	0,447	0,422	0,454	0,446	0,444
1 a 34	1	0,526	0,567	0,581	0,596	0,529
	2	0,462	0,511	0,491	0,503	0,581
	3	0,452	0,524	0,521	0,537	0,541
	4	0,425	0,434	0,480	0,444	0,483
	5	0,532	0,543	0,574	0,525	0,562
	6	0,506	0,566	0,549	0,529	0,506
	7	0,510	0,478	0,488	0,562	0,517
	8	0,515	0,410	0,476	0,485	0,462
	Média	0,491	0,504	0,520	0,523	0,523

¹Am = antimicrobiano (dieta basal com inclusão de 120 ppm de clorohidroxiquinolina).

APÊNDICE D – Conversão alimentar nos períodos de 1 a 14 dias e de 1 a 34 dias, considerando a média da unidade experimental

Dias de experimento	Bloco	Tratamentos				
		Am ¹	Níveis de nucleotídeos na dieta (ppm)			
			0	100	150	200
1 a 14	1	1,37	1,38	1,42	1,26	1,31
	2	1,32	1,32	1,33	1,33	1,37
	3	1,25	1,24	1,30	1,42	1,33
	4	1,20	1,30	1,36	1,35	1,33
	5	1,38	1,50	1,40	1,44	1,39
	6	1,47	1,40	1,35	1,53	1,54
	7	1,60	1,54	1,50	1,39	1,46
	8	1,33	1,55	1,41	1,59	1,55
	Média	1,36	1,40	1,38	1,41	1,41
1 a 34	1	1,72	1,67	1,76	1,67	1,64
	2	1,81	1,67	1,80	1,75	1,67
	3	1,71	1,67	1,65	1,69	1,70
	4	2,03	1,56	1,61	1,30	1,64
	5	1,87	1,96	1,91	1,55	1,95
	6	1,87	1,95	1,98	1,67	1,94
	7	1,92	1,75	1,81	1,68	2,13
	8	1,78	1,82	1,86	1,97	1,46
	Média	1,84	1,76	1,80	1,66	1,77

¹Am = antimicrobiano (dieta basal com inclusão de 120 ppm de clorohidroquinolina).

APÊNDICE E – Percentagem de dias com diarreia, por unidade experimental, nos períodos de 1 a 14 e de 1 a 34 dias de experimentação

Dias de experimento	Bloco	Tratamentos				
		Am ¹	Níveis de nucleotídeos na dieta (ppm)			
			0	100	150	200
1 a 14 dias	1	0,00	0,00	0,00	21,43	0,00
	2	0,00	0,00	0,00	0,00	21,43
	3	7,14	0,00	7,14	0,00	7,14
	4	0,00	7,14	0,00	0,00	0,00
	5	0,00	7,14	7,14	7,14	7,14
	6	0,00	0,00	0,00	0,00	7,14
	7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Média	0,89	1,78	1,78	3,57	5,36
1 a 34 dias	1	0,00	2,94	0,00	11,76	0,00
	2	0,00	2,94	0,00	0,00	8,82
	3	0,00	2,94	2,94	0,00	2,94
	4	8,82	0,00	0,00	0,00	0,00
	5	2,94	0,00	2,94	2,94	2,94
	6	0,00	0,00	0,00	0,00	2,94
	7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Média	1,47	1,10	0,73	1,84	2,20

¹Am = antimicrobiano (dieta basal com inclusão de 120 ppm de clorohidroxiquinolina).

APÊNDICE F - Peso absoluto (g) do estômago vazio, pâncreas, fígado, baço e peso dos animais abatidos ao final do experimento (kg)

Itens	Bloco	Tratamentos				
		Am ¹	Níveis de nucleotídeos na dieta (ppm)			
			0	100	150	200
Estômago vazio (g)	1	211,00	157,00	189,00	191,00	176,00
	2	151,00	154,00	167,00	172,00	185,00
	3	189,00	142,00	179,00	171,00	186,00
	4	137,00	149,00	152,00	147,00	168,00
	5	171,00	151,00	172,00	172,00	182,00
	6	147,00	165,00	167,00	181,00	188,00
	7	172,00	183,00	155,00	163,00	162,00
	8	162,00	128,00	158,00	124,00	151,00
	Média	167,50	153,62	167,37	165,12	174,75
Pâncreas (g)	1	19,00	9,00	13,00	21,00	7,00
	2	63,00	25,00	20,00	38,00	22,00
	3	40,00	25,00	43,00	20,00	17,00
	4	31,00	39,00	45,00	32,00	30,00
	5	18,00	18,00	13,00	39,00	20,00
	6	28,00	26,00	37,00	40,00	41,00
	7	36,00	32,00	42,00	40,00	30,00
	8	41,00	46,00	45,00	36,00	27,00
	Média	34,5	27,5	32,25	33,25	24,25
Fígado (g)	1	695,00	612,00	863,00	729,00	882,00
	2	692,00	603,00	773,00	742,00	804,00
	3	656,00	720,00	707,00	630,00	750,00
	4	640,00	696,00	658,00	662,00	768,00
	5	847,00	782,00	755,00	710,00	888,00
	6	656,00	793,00	871,00	779,00	694,00
	7	672,00	696,00	722,00	674,00	597,00
	8	719,00	631,00	706,00	543,00	696,00
	Média	697,12	692,75	756,87	683,25	759,87
Baço (g)	1	43,00	37,00	53,00	52,00	106,00
	2	62,00	46,00	57,00	42,00	65,00
	3	63,00	53,00	55,00	52,00	37,00
	4	50,00	48,00	56,00	37,00	50,00
	5	77,00	44,00	78,00	48,00	65,00
	6	99,00	73,00	64,00	77,00	51,00
	7	38,00	46,00	45,00	45,00	68,00
	8	55,00	33,00	63,00	48,00	60,00
	Média	60,87	47,5	58,87	50,12	62,75
Peso dos animais abatidos aos 34 dias (kg)	1	26,00	23,73	26,38	26,96	25,50
	2	24,70	24,25	23,39	24,47	26,50
	3	24,49	24,19	24,08	23,18	24,21
	4	21,18	20,56	22,33	21,43	24,00
	5	25,73	25,08	25,69	25,33	26,12
	6	23,83	25,56	25,45	24,48	23,54
	7	23,30	21,90	23,07	25,81	23,87
	8	23,52	21,68	21,50	22,00	21,25
	Média	24,09	23,18	24,05	24,01	25,05

¹Am = antimicrobiano (dieta basal com inclusão de 120 ppm de clorohidroquinolina).

APÊNDICE G – Peso absoluto (g), comprimento (m) e a relação peso:comprimento do intestino delgado dos animais abatidos ao final do experimento

Itens	Bloco	Tratamentos				
		Am ¹	Níveis de nucleotídeos na dieta (ppm)			
			0	150	300	450
Intestino delgado (g)	1	1324,00	1182,00	1427,00	1134,00	983,00
	2	1238,00	1127,00	1063,00	1120,00	1105,00
	3	1086,00	1310,00	1362,00	1087,00	1229,00
	4	1161,00	1074,00	1048,00	1061,00	1393,00
	5	1228,00	1121,00	1466,00	1201,00	1249,00
	6	1141,00	1063,00	1011,00	1599,00	1234,00
	7	1283,00	1197,00	1788,00	1191,00	935,00
	8	1171,00	975,00	1073,00	960,00	938,00
	Média	1215,25	1131,12	1279,75	1169,12	1133,25
Comp. ID (m)	1	17,65	15,89	17,00	15,87	14,23
	2	15,43	15,96	15,80	18,80	16,65
	3	14,10	16,10	16,82	14,72	16,28
	4	15,58	15,54	13,34	14,54	17,64
	5	14,65	15,55	14,79	16,08	16,74
	6	16,17	18,00	16,32	17,38	17,91
	7	17,42	16,17	15,12	18,57	15,36
	8	15,25	13,20	14,32	14,02	11,22
	Média	15,78	15,80	15,44	16,25	15,75
Rel. P:C (g/m)	1	75,01	74,39	83,94	71,46	69,08
	2	80,23	70,61	67,28	59,27	66,37
	3	77,02	81,37	80,98	73,85	75,49
	4	74,52	69,11	78,56	72,97	78,97
	5	83,82	72,09	99,12	74,69	74,61
	6	70,56	59,06	61,95	92,00	68,90
	7	73,65	79,03	118,25	64,14	60,87
	8	76,79	73,86	83,82	68,47	83,60
	Média	76,45	72,06	84,24	72,11	72,24

¹Am = antimicrobiano (dieta basal com inclusão de 120 ppm de clorohidroxiquinolina).

APÊNDICE H – Valores de altura de vilosidade (AV, μm), largura de vilosidade (LV, μm), profundidade de cripta (PC, μm) e relação altura de vilosidade:profundidade de cripta (AV:PC) do duodeno dos animais abatidos ao final do experimento

Itens	Bloco	Tratamentos				
		Am ¹	Níveis de nucleotídeos na dieta (ppm)			
			0	100	150	200
AV duodeno	1	553,00	543,00	546,10	547,00	541,20
	2	545,30	543,00	551,00	545,20	543,10
	3	543,20	542,90	537,00	524,00	542,10
	4	561,20	511,00	521,60	541,30	542,50
	5	577,49	567,47	547,60	546,71	537,69
	6	527,44	517,88	527,67	557,84	567,57
	7	567,94	547,77	517,89	577,56	597,32
	8	516,76	527,10	586,78	597,53	557,55
	Média	549,04	537,51	541,95	554,64	553,63
LV duodeno	1	87,50	88,80	87,50	87,40	88,80
	2	89,70	86,30	87,10	97,70	85,40
	3	86,20	88,80	83,90	82,40	84,10
	4	82,50	86,40	89,40	81,10	83,70
	5	76,40	75,30	76,30	76,90	76,30
	6	76,10	77,30	75,50	76,90	76,30
	7	78,10	77,30	77,40	76,50	76,70
	8	78,30	76,40	76,70	76,90	77,50
	Média	81,85	82,07	81,72	81,97	81,10
PC duodeno	1	436,60	435,20	433,50	436,90	432,20
	2	435,10	434,20	431,20	430,30	438,10
	3	436,70	436,30	439,80	427,50	438,10
	4	431,20	438,80	436,70	433,70	431,30
	5	528,30	526,40	524,90	526,50	526,40
	6	525,90	528,00	526,10	524,60	526,40
	7	526,90	526,70	525,50	526,60	526,50
	8	526,40	524,90	526,40	526,20	528,30
	Média	480,89	481,31	480,51	479,04	480,91
AV:PC duodeno	1	1,27	1,25	1,26	1,25	1,25
	2	1,25	1,25	1,28	1,27	1,24
	3	1,24	1,24	1,22	1,23	1,24
	4	1,30	1,16	1,19	1,25	1,26
	5	1,09	1,08	1,04	1,04	1,02
	6	1,00	0,98	1,00	1,06	1,08
	7	1,08	1,04	0,99	1,10	1,13
	8	0,98	1,00	1,11	1,14	1,06
	Média	1,15	1,12	1,14	1,17	1,16

¹Am = antimicrobiano (dieta basal com inclusão de 120 ppm de clorohidroquinolina).

APÊNDICE I – Valores de altura de vilosidade (AV, μm), largura de vilosidade (LV, μm), profundidade de cripta (PC, μm) e relação altura de vilosidade:profundidade de cripta (AV:PC) do jejuno dos animais abatidos ao final do experimento

Itens	Bloco	Tratamentos				
		Am ¹	Níveis de nucleotídeos na dieta (ppm)			
			0	150	300	450
AV jejuno	1	632,70	634,70	633,50	632,10	645,90
	2	632,80	638,20	637,40	637,70	633,70
	3	635,30	631,10	631,00	633,60	633,40
	4	632,20	634,30	632,70	659,40	638,20
	5	517,00	586,79	527,04	556,59	577,30
	6	597,41	537,73	597,34	526,86	567,34
	7	599,76	553,96	549,90	567,13	557,44
	8	576,85	556,84	511,55	563,22	554,54
	Média	603,00	596,70	590,05	597,07	600,98
LV jejuno	1	78,30	79,90	77,20	72,40	74,60
	2	75,60	72,10	77,50	78,60	77,10
	3	75,90	74,60	79,70	73,60	77,30
	4	77,30	78,30	77,10	78,40	73,60
	5	66,80	66,00	66,60	66,40	67,20
	6	69,10	66,50	66,30	68,30	66,10
	7	66,60	66,50	66,00	66,30	66,40
	8	67,40	67,30	67,20	66,70	68,30
	Média	72,12	71,40	72,20	71,34	71,32
PC jejuno	1	431,20	436,30	439,20	436,20	436,20
	2	435,30	435,70	438,90	424,20	435,40
	3	433,80	437,20	435,60	436,70	436,50
	4	425,20	434,10	439,20	434,20	426,20
	5	426,10	426,50	426,50	426,90	428,00
	6	426,90	429,70	422,20	426,60	424,20
	7	426,30	426,60	426,40	426,20	425,40
	8	425,40	426,30	423,70	426,60	426,60
	Média	428,77	431,55	431,46	429,70	429,81
AV:PC jejuno	1	1,47	1,45	1,44	1,45	1,48
	2	1,45	1,46	1,45	1,50	1,46
	3	1,46	1,44	1,45	1,45	1,45
	4	1,49	1,46	1,44	1,52	1,50
	5	1,21	1,38	1,24	1,30	1,35
	6	1,40	1,25	1,41	1,24	1,34
	7	1,41	1,30	1,29	1,33	1,31
	8	1,36	1,31	1,21	1,32	1,30
	Média	1,41	1,38	1,37	1,39	1,40

¹Am = antimicrobiano (dieta basal com inclusão de 120 ppm de clorohidroxiquinolina).

APÊNDICE J – Quantificação de microrganismos mesófilos, Gram negativos totais, Gram positivos totais, *Lactobacillus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli* e *Salmonella* spp., em função dos tratamentos

Itens (Log UFC/g) ¹	Bloco	Tratamentos				
		Am ²	Níveis de nucleotídeos na dieta (ppm)			
			0	100	150	200
Mesófilos	1	5,342	6,771	5,301	5,806	5,869
	2	5,653	6,875	7,322	6,041	5,255
	3	6,079	6,114	5,176	4,591	7,176
	4	4,505	6,799	6,681	6,898	5,987
	Média	5,395	6,640	6,120	5,834	6,072
Gram negativos totais	1	4,447	4,519	1,903	4,568	3,806
	2	3,079	4,079	3,255	1,845	3,663
	3	3,857	2,568	1,000	3,000	4,415
	4	2,991	3,505	4,716	5,279	3,176
	Média	3,593	3,668	2,718	3,673	3,765
Gram positivos totais	1	5,279	6,763	5,279	5,778	5,863
	2	5,643	6,869	7,301	6,000	5,230
	3	6,041	6,079	5,146	4,580	6,146
	4	3,491	6,792	6,672	5,886	4,982
	Média	5,113	6,626	6,099	5,561	5,555
<i>Lactobacillus</i> spp.	1	4,505	5,519	1,903	3,580	4,079
	2	5,079	4,663	5,146	3,204	3,114
	3	3,230	3,663	1,778	3,279	4,176
	4	3,000	4,000	5,204	5,833	4,806
	Média	3,953	4,461	3,508	3,974	4,044
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1,204	2,643	0,000	0,000	2,204
	2	1,845	3,000	2,491	0,000	0,000
	3	0,000	0,000	0,000	0,000	1,477
	4	0,000	1,079	1,699	0,000	0,000
	Média	0,762	1,680	1,047	0,000	0,920
<i>Clostridium perfringens</i>	1	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
	2	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
	3	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
	4	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
	Média	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
<i>Escherichia coli</i>	1	0,000	3,623	0,000	4,978	4,949
	2	4,987	3,633	6,505	2,230	0,000
	3	2,447	0,000	0,000	0,000	5,415
	4	0,000	3,690	3,568	5,342	2,079
	Média	1,858	2,736	2,518	3,137	3,111
<i>Salmonella</i> spp.	1	ausente	presente	ausente	ausente	ausente
	2	ausente	presente	ausente	ausente	ausente
	3	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente
	4	ausente	presente	ausente	ausente	ausente

¹Log UFC/g (unidades formadoras de colônia por grama de amostra);

²Am = antimicrobiano (dieta basal com inclusão de 120 ppm de Clorohidroquinolina).