

GABRIELA DOS SANTOS MADELLA

**Nanopartícula de prata como melhorador de desempenho para
suínos na fase de crescimento e terminação**

Pirassununga
2021

GABRIELA DOS SANTOS MADELLA

Nanopartícula de prata como melhorador de desempenho para suínos na fase de crescimento e terminação

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

Departamento:

Nutrição e Produção Animal

Área de concentração:

Nutrição e Produção Animal

Orientador:

Prof. Dr. Cesar Augusto Pospissil
Garbossa

Pirassununga
2021

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

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

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

T. 4138 FMVZ	<p>Madella, Gabriela dos Santos Nanopartícula de prata como melhorador de desempenho para suínos na fase de crescimento e terminação / Gabriela dos Santos Madella. – 2021. 63 f. : il.</p> <p>Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Nutrição e Produção Animal, Pirassununga, 2021.</p> <p>Programa de Pós-Graduação: Nutrição e Produção Animal. Área de concentração: Nutrição e Produção Animal. Orientador: Prof. Dr. Cesar Augusto Pospissil Garbossa.</p> <p>1. Nanotecnologia. 2. Antibióticos. 3. Carcaça. 4. Aditivo nutricional. I. Título.</p>
-----------------	---

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Maria Aparecida Laet, CRB 5673-8, da FMVZ/USP.



Comissão de Ética no Uso de Animais

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Universidade de São Paulo

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Nanopartícula de prata como promotor de crescimento para suínos na fase de crescimento e terminação", protocolada sob o CEUA nº 4090040520 (ID 008398), sob a responsabilidade de **Cesar Augusto Pospissil Garbossa e equipe; Emilye Izabele Cristina de Moraes** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) na reunião de 23/09/2020.

We certify that the proposal "Silver nanoparticle as growth promoter for growing and finishing pigs", utilizing 80 Swines (males and females), protocol number CEUA 4090040520 (ID 008398), under the responsibility of **Cesar Augusto Pospissil Garbossa and team; Emilye Izabele Cristina de Moraes** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the School of Veterinary Medicine and Animal Science (University of São Paulo) (CEUA/FMVZ) in the meeting of 09/23/2020.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **09/2020** a **12/2020**

Área: **Nutrição E Produção Animal**

Origem: **Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP**

Espécie: **Suínos**

sexo: **Machos e Fêmeas**

idade: **60 a 65 dias**

N: **80**

Linhagem: **Linhagem comercial**

Peso: **20 a 25 kg**

Local do experimento: O estudo será conduzido no Laboratório de Pesquisa em Suínos (LPS) do Departamento de Nutrição e Produção Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (USP), localizada em Pirassununga, no estado de São Paulo.

São Paulo, 20 de julho de 2021

Prof. Dr. Marcelo Bahia Labruna
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

Camilla Mota Mendes
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo



Comissão de Ética no Uso de Animais

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Universidade de São Paulo

São Paulo, 14 de outubro de 2021
CEUA N 4090040520
(ID 008416)

Ilmo(a). Sr(a).
Responsável: Cesar Augusto Pospissil Garbossa
Área: Nutrição E Produção Animal

Título da proposta: "Nanopartícula de prata como melhorador de desempenho para suínos na fase de crescimento e terminação".

CERTIFICADO (Emenda versão de 16/agosto/2021)

A Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, no cumprimento das suas atribuições, analisou e **APROVOU** a Emenda (versão de 16/agosto/2021) da proposta acima referenciada.

Resumo apresentado pelo pesquisador: "Gostaria de solicitar a inclusão de mais um membro na equipe, visto que o projeto será parte da dissertação da aluna GABRIELA DOS SANTOS MADELLA. ".

Pesquisador adicionado:

Nome:	GABRIELA DOS SANTOS MADELLA	Nível:	Graduado
Instituição:	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia	Treinamento:	Sim: 30 (hora)
Vínculo:	Aluno de pós-graduação	Função:	Executante
Experiência:	Sim: 3 (ano)		
Cv. Lattes:	http://lattes.cnpq.br/4363742958243415		
Setor:	Nutrição e Produção Animal		

Comentário da CEUA: *Aprovada a inclusão de membro executor na equipe de pesquisa.*

Prof. Dr. Marcelo Bahia Labruna
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

Camilla Mota Mendes
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: MADELLA, Gabriela dos Santos

Título: Nanopartícula de prata como melhorador de desempenho para suínos na fase de crescimento e terminação

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

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento _____

Dedico esta pesquisa à minha mãe, Maria Angélica Madella, ao meu pai, Wilson Madella e ao meu irmão, Guilherme Madella, por fazerem parte desta conquista tão importante em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, por mais esta conquista em minha vida. Tenho certeza que haverá ainda muitas outras conquistas pelo caminho, e que Deus estará presente em cada uma delas.

Aos meus avós Onélia, José (*in memoriam*), Bernadete e Carlos (*in memoriam*), por tudo o que me ensinaram e fizeram por mim, o colo de vocês é conforto e paz.

Ao meu noivo Filipe Bastos, por estar ao meu lado todos os dias, apoiando as minhas escolhas e me dando força para vencer cada desafio, sem você a caminhada seria mais difícil.

Ao Prof. Dr. Cesar Augusto Pospissil Garbossa, por toda sua paciência, compreensão e sabedoria! Sem as suas orientações certamente esta pesquisa não teria o mesmo respaldo e valor.

Aos integrantes do grupo Laboratório de Pesquisa em Suínos (LPS), a todas as conquistas alcançadas juntos e toda dedicação para desempenhar um ótimo trabalho. Em especial à aluna de graduação Emilye, que esteve ao meu lado durante todo o desenvolvimento da pesquisa, levando com muita seriedade.

E também a todos aqueles que, de alguma forma, direta ou indiretamente, contribuíram na realização desta pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

A todos vocês o meu muito obrigada!

“A felicidade e realização não estão condicionadas apenas ao passado ou ao que sempre fizemos. As mudanças existem para melhorar a qualidade de vida e proporcionar o desenvolvimento de todos.”

Wagner Campos

RESUMO

MADELLA, Gabriela dos Santos. **Nanopartícula de prata como melhorador de desempenho para suínos na fase de crescimento e terminação**. 63 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Animal) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2021.

Com a recomendação da proibição de antibióticos utilizados como melhorador de desempenho pela Organização Mundial da Saúde (OMS), devido ao risco de resistência bacteriana, a busca por aditivos alimentares alternativos está crescendo. Dentre eles, a nanotecnologia tem apresentado resultados promissores. Os compostos de prata nanoestruturados possuem efeitos favoráveis como agentes antimicrobianos e antifúngicos. Neste sentido objetivou-se com esse experimento verificar o desempenho e definir a dose ideal de nanopartícula de prata (NP) como aditivo melhorador de desempenho para suínos nas fases de crescimento e terminação. Foram utilizados 64 leitões (machos castrados e fêmeas), com peso vivo médio de $24,08 \pm 2,72$ kg, alojados na unidade de crescimento e terminação do Laboratório de Pesquisas em Suínos (LPS). O delineamento experimental foi em blocos casualizados de acordo com o sexo e peso dos animais, com quatro tratamentos e oito repetições de dois animais por baia. A unidade experimental para o desempenho foi composta pela média dos animais de cada baia e para as variáveis de carcaça cada animal representou uma unidade experimental. Foram utilizados 4 tratamentos: Controle negativo sem aditivo melhorador de desempenho e com a adição de 5, 10 e 15 ppm de NP como melhorador de desempenho. Foram realizados os seguintes procedimentos experimentais: os animais passaram por desafio térmico dois dias antes da descreche e desafio sanitário. Os animais foram pesados no início do experimento, depois com 42 e 83 dias. Foi realizada a análise de escore fecal através da classificação das fezes na baia e calculada a ocorrência de diarreia em percentagem relacionada aos dias de estudo. Ao final do experimento os animais foram encaminhados para o abate e em seguida para a avaliação de carcaça, também foi realizada a análise econômica, a fim de avaliar a viabilidade em se utilizar o aditivo. Os dados obtidos foram submetidos a análises estatísticas utilizando-se o procedimento MIXED do SAS. Foi verificada tendência de resultado quadrático para o Consumo de Ração Diário (CRD) de 0 a 42 dias sendo os suínos que receberam NP15 apresentaram maior CR, já no período de 43 a 83 dias foi

observado resultado quadrático para CRD, a partir da equação foi estimado que a inclusão de 7,55 ppm de NP levou ao menor consumo de ração estimado em 2,719 kg. O CRD no período de 0 a 83 dias apresentou resultado quadrático, de acordo com a equação, a inclusão de 7,34 ppm levou ao menor consumo de ração durante todo o período, de forma semelhante também foi verificado efeito quadrático para a CA, por meio da derivação da equação foi determinado que a inclusão para otimizar a C.A de 6,79 ppm de NP promoveu a melhor CA, estimada em 2,765. Em relação ao peso e rendimento da carcaça, profundidade de lombo (PL) (mm) e área de olho de lombo (cm²) nenhum desses parâmetros apresentaram diferença entre os tratamentos. Contudo, em relação à espessura de toucinho (ET) (mm) e rendimento de carne na carcaça resfriada (RCCR %) foi observado resultado quadrático, por meio da derivação da equação foi determinado que o nível de 6,94 ppm de NP levou a menor ET e a inclusão de 7,27 ppm promoveu o maior RCCR. Para os resultados de escore fecal foi observado diferença, nas análises de escore fecal, somente na semana de 1-12 para o escore 2, apresentou menor porcentagem de escore 2 no tratamento controle e maior porcentagem no tratamento NP10. Com base nesta pesquisa conclui-se que a dose de 7 ppm de NP, adicionadas à dieta de suínos, na fase de crescimento e terminação, melhoram o CRD, a CA, a ET, o RCCR e a qualidade do escore fecal dos animais. Devido à escassez de trabalhos com a utilização da NP na produção animal são necessários mais estudos, no entanto a NP se mostra como potencial substituto aos antibióticos melhoradores de desempenho.

Palavras-chave: Nanotecnologia. Antibióticos. Carcaça. Aditivo nutricional.

ABSTRACT

MADELLA, Gabriela dos Santos. **Silver nanoparticle as performance enhancers for growing and finishing pigs**. 63 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Animal) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2021.

With the recommendation of banning antibiotics used as performance enhancers by the World Health Organization (WHO), due to the risk of bacterial resistance, the search for alternative food additives is growing. Among them, nanotechnology has shown promising results. Nanostructured silver compounds have favorable effects as antimicrobial and antifungal agents. In this sense, the objective of this experiment was to verify the performance and define the ideal dose of silver nanoparticle (SN) as a performance-enhancing additive for swine in the growing and finishing phases. Sixty-four piglets were used (castrated males and females), with an average live weight of 24.08 ± 2.72 kg, housed in the growth and finishing unit of the Swine Research Laboratory (SRL). The experimental design was in randomized blocks according to the sex and weight of the animals, with four treatments and eight replications of two animals per pen. The experimental unit for the performance was composed by the average of the animals of each pen and for the carcass variables each animal represented an experimental unit. Four treatments were used: Negative control without performance enhancing additive and with the addition of 5, 10 and 15 ppm of SN as a performance enhancer. The following experimental procedures were carried out: the animals underwent a thermal challenge two days before birth and a sanitary challenge. The animals were weighed at the beginning of the experiment, then at 42 and 83 days. The analysis of fecal score was performed through the classification of feces in the pen and the occurrence of diarrhea was calculated as a percentage related to the days of study. At the end of the experiment, the animals were sent for slaughter and then for carcass evaluation, an economic analysis was also carried out in order to evaluate the feasibility of using the additive. The data obtained were submitted to statistical analysis using the MIXED procedure of the SAS. There was a trend of quadratic result for the Daily Feed Consumption (DFC) from 0 to 42 days, and the pigs that received SN15 presented higher CR, in the period from 43 to 83 days, a quadratic result was observed for DFC, from the equation it was estimated that the inclusion of 7.55 ppm of SN led to the lowest feed

consumption estimated at 2.719 kg. The DFC in the period from 0 to 83 days presented a quadratic result, according to the equation, the inclusion of 7.34 ppm led to a lower feed consumption throughout the period, in a similar way, a quadratic effect was also verified for FC, for Through the derivation of the equation it was determined that the inclusion to optimize the FC of 6.79 ppm of SN promoted the best FC, estimated at 2.765. Regarding carcass weight and yield, Sirloin Depth (SP) (mm) and loin eye area (cm²), none of these parameters showed any difference between treatments. However, in relation to Bacon Thickness (BC) (mm) and meat yield in the chilled carcass (MYCC %) a quadratic result was observed, through the derivation of the equation it was determined that the level of 6.94 ppm of SN led to lowest BC and the inclusion of 7.27 ppm promoted the highest MYCC. For the results of fecal score, a difference was observed, in the analysis of fecal score, only in week 1-12 for score 2, it presented a lower percentage of score 2 in the control treatment and a higher percentage in the SN 10 treatment. Based on this research, it is concluded that the dose of 7 ppm of SP, added to the swine diet, in the growth and finishing phase, improves the DFC, the FC, the BC, the MYCC and the quality of the fecal score of the animals. Due to the scarcity of studies on the use of SN in animal production, further studies are needed, however, SN shows itself as a potential substitute for performance-enhancing antibiotics.

Keywords: Nanotechnology. Antibiotics. Carcass. Nutritional additive.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Composição centesimal e valores nutricionais calculados das dietas utilizadas nas diferentes fases do experimento 41
- Tabela 2 – Desempenho dos suínos, na fase de crescimento e terminação, recebendo dietas contendo prata nanoencapsulada 45
- Tabela 3 – Característica de carcaça de suínos que receberam dietas contendo prata nanoencapsulada na fase de crescimento e terminação..... 46
- Tabela 4 – Escore fecal de suínos na fase de crescimento e terminação recebendo dietas contendo prata nanoencapsulada 46
- Tabela 5 – Viabilidade econômica de suínos recebendo dietas contendo prata nanoencapsulada 47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APCS – Associação Paulista dos Criadores de Suínos

ATP – Adenosina Trifosfato

CA – Conversão Alimentar

CBR – Custo Bruto de Ração

CIAS – Centro de Inteligência de Aves e Suínos

cm – Centímetros

CN – Controle Negativo

CP – Controle Positivo

CRD – Consumo de Ração Diário

CV – Coeficiente de Variação

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

ET – Espessura de Toucinho

FMVZ – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

ftu – Unidade de Medida da Enzima

GPD – Ganho de Peso Diário

ICPS – Índice de Custo de Produção do Suíno Paulista

IN – Instrução Normativa

Kcal – Quilocaloria

kg – Quilograma

LPS – Laboratório de Pesquisa em Suínos

MAPA – Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

mg – Miligramas

mm – Milímetros

nm – Nanômetro

NP – Nanopartícula de Prata

NP0 – Sem Inclusão de NP

NRC – Conselho Nacional de Pesquisa

OCP – Outros Custos de Produção

OE – Óleos Essenciais

OMS – Organização Mundial da Saúde

P – Probabilidade de Significância

PCQ – Peso da Carcaça Quente

PL – Profundidade de Lombo

ppm – Partes por Milhão

PTF – Produtividade Total dos Fatores

RBVL – Receita Bruta da Venda do Leitão

RCCR – Rendimento de Carne na Carcaça Resfriada

RL – Receita Líquida

ROI – Retorno Sobre o Investimento

UPL – Unidade Produtora de Leitões

USP – Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	21
2.1	USO DE ANTIBIÓTICOS COMO MELHORADOR DE DESEMPENHO	21
2.1.1	Legislação brasileira sobre melhorador de desempenho	22
2.1.2	Principais melhoradores utilizados.....	24
2.1.3	Modo de ação dos melhoradores	24
2.1.4	Efeito dos melhoradores de desempenho sobre o desempenho, características de carcaça e saúde dos suínos	26
2.1.5	Limitações associadas ao uso de melhoradores.....	29
3	NANOTECNOLOGIA	32
3.1	O QUE É NANOTECNOLOGIA	32
3.1.1	Tipos de nanopartículas.....	32
3.1.2	Aplicações da nanotecnologia na saúde e produção animal	34
3.2	NANOPARTÍCULA DE PRATA.....	34
3.2.1	Modo de ação das NP	34
3.2.2	Resultados com o uso das NP.....	36
4	HIPÓTESE.....	38
5	OBJETIVOS	39
5.1	OBJETIVO GERAL	39
5.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	39
6	MATERIAL E MÉTODOS	40
6.1	LOCAL	40
6.2	ANIMAIS E INSTALAÇÕES.....	40
6.3	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	40
6.4	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	41
6.4.1	Desafio	41
6.4.2	Manejo dos animais e análises.....	42
6.4.2.1	Desempenho a avaliação de ultrassom	42
6.4.2.2	Escore fecal	42
6.4.2.3	Avaliação de carcaça.....	42
6.5	ANÁLISE ECONÔMICA.....	43

6.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	44
7	RESULTADOS	45
8	DISCUSSÃO.....	48
9	CONCLUSÃO.....	54
10	REFERÊNCIAS	55

1 INTRODUÇÃO

A constante evolução na produção de suínos vem amplamente sendo otimizada com a administração de concentrações não terapêuticas de agentes antimicrobianos, que são conhecidos como antibióticos melhoradores de desempenho (CROMWELL, 2002). Mas, de acordo com especialistas, o uso global de antibióticos, por animais, é o dobro do utilizado por humanos (AARESTRUP, 2012), e apesar dos grandes benefícios exercidos pelos melhoradores de desempenho, existe potencial para o surgimento de resistência antimicrobiana em bactérias patogênicas humanas (AARESTRUP, 2012; BARTON, 2014).

Estima-se que em 2050 a resistência microbiana será a principal causa de mortes no mundo (O'NEILL, 2016). Em 2000 a OMS recomendou que os antibióticos de uso em humanos não deveriam ser administrados como melhoradores de desempenho e divulgou recomendações para limitar a medicação em grupo de animais de produção, restringir o uso de antimicrobianos apenas aos prescritos com indicação veterinária e implementar avaliações de risco para monitorar os níveis de resistência bacteriana em animais de produção.

Seguindo as recomendações da OMS, em dezembro de 2018, a Secretaria de Defesa Agropecuária, ligada ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), publicou a intenção de proibir o uso em animais de produção de tilosina, lincomicina, virgimincina, bacitracina e tiamulina com a finalidade de aditivos melhoradores de desempenho, segundo consta na Portaria n. 171 (MAPA, 2018).

Já em janeiro de 2020, de acordo com a Instrução Normativa (IN) n. 1 do MAPA, foi proibido em todo território nacional a importação, a fabricação, a comercialização e o uso de aditivos melhoradores de desempenho que contenham os antimicrobianos tilosina, lincomicina e tiamulina, classificados como importantes na medicina humana (MAPA, 2020). Neste sentido, para atender o mercado nacional e internacional, extremamente exigentes, é importante buscar tecnologias nutricionais efetivas, garantindo assim o desempenho, a sanidade e o bem-estar dos animais.

Dentre as alternativas, a nanotecnologia tem demonstrado resultados promissores. A nanotecnologia é uma abordagem interdisciplinar, que utiliza conceitos de vários assuntos, incluindo física, química, ciência dos materiais, biologia, engenharia e medicina (FAROKHZAD; LANGER, 2009).

A nanotecnologia pode ser definida como o estudo da modificação da matéria em escala atômica e molecular, transformando as partículas em tamanhos menores que 100 nm (FLORES-VILLASENÖR et al., 2016).

As nanopartículas possuem características únicas, como tamanho, alta área superficial, carga superficial, alta eficiência catalítica e maior capacidade de adsorção (KHURANA et al., 2019), melhor reatividade e solubilidade (TRONCARELLI et al., 2013), proporciona vantagens devido aos movimentos rápidos e específicos, além de maior biodisponibilidade e biodegradabilidade (FARJADIAN et al., 2019). A utilização dessa tecnologia está crescendo, especialmente como aditivos alimentares, sendo uma alternativa para substituir os melhoradores de desempenho e antimicrobianos (ADEGBEYE et al., 2019).

Em busca de novas alternativas de agentes antimicrobianos, as NP se mostram promissoras, já sendo utilizadas como aditivos alimentares, contra micotoxinas e agentes biocidas (SIDDIQI; HUSEN, 2016). Ainda, as NP também podem ser utilizadas como revestimento de cateteres, compostos de resina dental, tratamento de queimaduras e medicamentos homeopáticos, com baixo risco de toxicidade em seres humanos e animais, a fim de evitar a contaminação microbiana (LANSDOWN, 2006). De acordo com avaliações *in vitro* o efeito antifúngico e antibacteriano das NP é eficaz mesmo em bactérias resistentes aos antibióticos (WRIGHT et al., 1999).

A forma de ação das NP é através do desencadeamento de danos oxidativos devido à indução de espécies oxidativas reativas, interrupção da membrana celular, bloqueio da divisão celular e morte celular (RUDRAMURTHY, 2016). As NP atuam na inativação das enzimas, modificam a expressão de proteínas e interferem na cadeia respiratória, no qual ocorre a destruição das biomacromoléculas (CHOI; HU, 2008).

O efeito da NP possivelmente é mediado por meio de suas propriedades antimicrobianas, as quais têm capacidade de modular a população de microrganismos no trato gastrointestinal dos animais (FONDEVILA et al., 2009). Devido à variedade de aplicações das nanopartículas foram desenvolvidos vários métodos, sendo a encapsulação em moléculas de carboidratos um deles (LIN et al., 2010), possibilitando a capacidade de interação com o epitélio intestinal.

Assim, vale frisar a importância da pesquisa de aditivos alternativos aos melhoradores de desempenho, mantendo-se assim o desempenho, saúde e

consequente bem-estar dos animais, sem impactar na saúde humana, por aumento da resistência aos antibióticos. Uma vez que, a NP já é muito utilizada em outras áreas, mas na produção animal ainda são escassas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Uso de antibióticos como melhoradores de desempenho

Os antibióticos são aditivos não nutricionais, o que significa que eles não fornecem nutrientes extras para os suínos, ou seja, a sua ausência não causa deficiências nutricionais (JACELA et al., 2010), eles são incluídos na dieta apenas por seus efeitos terapêuticos e pela capacidade de promover o maior crescimento dos suínos (CHATTOPADHYAY; RAINES, 2014).

Ao fornecer antibióticos associados à alimentação, pode-se reduzir o número de microrganismos patogênicos (GAVIOLI et al., 2013), não obstante, se houver condições higiênico-sanitárias ideais, o efeito dos antibióticos será mínimo (BORATTO et al., 2004), devido ao baixo nível de carga microbiana presente no ambiente e na ração.

Dentre os aditivos utilizados na produção animal, a categoria mais criticada são os antibióticos, visto que os microrganismos podem desenvolver resistência aos princípios ativos. Estas bactérias resistentes podem ser disseminadas à população humana a partir da ingestão de produtos de origem animal pela presença de resíduos na carne, leite e ovos, causando, desse modo, resistência cruzada em humanos (ROSTAGNO et al., 2011).

Em 1948 os benefícios dos antibióticos foram descobertos e em seguida foram incluídos nos programas de alimentação na produção animal. De acordo com Dias et al. (2011), na medicina veterinária os antimicrobianos são utilizados de quatro maneiras, são elas:

- 1) Terapêutica: para controlar infecções bacterianas existentes.
- 2) Metafilática: refere-se ao uso para fins de tratamento e prevenção. Usada principalmente em animais de produção, por exemplo, em grupos de animais, os quais recebem a medicação via água ou ração, após um animal apresentar um sintoma de uma doença infecciosa, tendo o objetivo de minimizar o número de animais doentes.

3) Profilática: usada em indivíduos ou grupos, como, por exemplo, após uma situação desafiadora passada pelo animal (cirurgia, toque, entre outros exemplos) (GUARDABASSI et al., 2010); ainda, se utilizam antimicrobianos sob a forma de “pulsos”, no decorrer do ciclo de produção, para proteger o animal que passou por estresse de viagem, instalações com alto nível de pressão de infecção, elevada densidade, má qualidade nutricional, introdução de patógenos e outros fatores imunossupressores.

4) Melhoradores de desempenho em animais de produção: utilização de doses subterapêuticas por longos períodos, visando a modulação da microbiota intestinal e melhor desempenho (CA e GPD).

2.1.1 Legislação brasileira sobre melhoradores de desempenho

As primeiras proibições de antimicrobianos, como melhoradores de desempenho, começaram a surgir na década de 60 (RIZZO et al., 2008), quando no ano de 1969 foi criado o “Relatório de Swann”, pelo ministério inglês. Neste relatório foi determinado que os antibióticos usados na terapia humana e veterinária, e os antibióticos que pudessem desenvolver resistência cruzada a esses medicamentos, não deveriam ser usados como melhoradores de desempenho (NÉVOA et al., 2013).

A União Europeia proibiu o uso de certos antibióticos na alimentação animal (espiramicina, fosfato de tilosina, virginamicina e bacitracina de zinco) no ano de 1998. Em janeiro de 2008, de acordo com o regulamento CE n. 1831/2003, foi oficializada a total proibição da utilização deste tipo de aditivo (HUYGHEBAERT et al., 2011). A Suécia proíbe o uso desde 1986; a Austrália, desde 2004; já a Dinamarca banuiu o uso de antibióticos, como melhoradores de desempenho para bovinos, aves e suínos, desde meados dos anos 90 (HENRIQUE, 1998).

No Brasil, a proibição de algumas moléculas começou a vigorar em 1992, com o objetivo de adequar a produção às exigências internacionais. Assim, em 19 de junho de 1992 entrou em vigor a Portaria n. 159, que proibia o uso de antimicrobianos como melhoradores de desempenho, entre os quais estão as tetraciclina, penicilinas, clorafenicol e sulfonamidas sistêmicas. Ao longo dos anos outras normas entraram em vigor, vetando o uso de outros compostos. Dentre algumas Instruções Normativas decretadas pelo MAPA, estão:

Instrução Normativa N. 11, de 24 de novembro de 2004: proíbe a fabricação, a importação, a comercialização e o uso da substância química denominada olaquinox, como aditivo melhorador de desempenho em animais de produção.

Instrução Normativa N. 35, de 14 de novembro de 2005: proíbe a fabricação, a importação, a comercialização e o uso de produtos destinados à alimentação animal contendo a substância química denominada carbadox.

Instrução Normativa N. 14, de 17 de maio de 2012: proíbe, em todo o território nacional, a importação, fabricação e o uso das substâncias antimicrobianas espiramicina e eritromicina com a finalidade de aditivo zootécnico melhorador de desempenho na alimentação animal.

Instrução Normativa N. 45, de 22 de novembro de 2016: proíbe, em todo o território nacional, a importação e fabricação da substância antimicrobiana sulfato de colistina, com a finalidade de aditivo zootécnico melhorador de desempenho na alimentação animal, na forma desta Instrução Normativa.

Instrução Normativa N. 1, de 13 de janeiro de 2020: proíbe, em todo território nacional, a importação, a fabricação, a comercialização e o uso de aditivos melhoradores de desempenho que contenham os antimicrobianos tilosina, lincomicina e tiamulina, classificados como importantes na medicina humana.

No Brasil, de acordo com a lista de aditivos aprovados pelo MAPA para uso na alimentação animal em 2020, são autorizados a utilização como melhoradores de desempenho: avilamicina, virginamicina, flavomicina, bacitracina, halquinol, cloridrato de ractopamina, cloridrato de zilpaterol, decoquinato, espiramicina e enramicina. Independente do princípio ativo utilizado o produto deve estar devidamente registrado no MAPA, bem como, o período de carência antes do abate deve ser respeitado, objetivando assegurar o consumo de alimento livre de resíduos (BOOTH et al., 1992).

De acordo com os regulamentos sobre o uso de antibióticos, as empresas de produção animal devem se adaptar e melhorar as práticas de gestão, manejo, biossegurança, seleção genética, controle ambiental e mudanças na composição da dieta e no programa de alimentação animal (COSTA et al., 2011).

A evolução da nutrição proporcionou o conhecimento e a utilização de promotores alternativos, como os probióticos, prebióticos, simbióticos, ácidos orgânicos, enzimas e nanopartículas que possuem efeitos similares aos antibióticos.

2.1.2 Principais melhoradores utilizados

Os antibióticos utilizados como melhoradores de desempenho na produção de suínos são avilamicina, bacitracina, enramicina, flavomicina, halquinol virginiamicina (BRESSLAU, 2017).

A avilamicina pertence ao grupo dos antibióticos oligossacarídeos, que são produzidos pela espécie *Streptomyces viridochromogenes*. É utilizada apenas como aditivo melhorador do desempenho animal;

A bacitracina é um fármaco polipeptídico com ação antibiótica, a qual impede que o fosfolípido bacteriano se regenere, conseqüentemente, o ciclo de formação da parede bacteriana continua a realizar a função bactericida (GUARDABASSI et al., 2020).

A enramicina é um antibiótico polipeptídico produzido por *Streptomyces fungicidus*. É muito utilizada como aditivo em alimentos para suínos e poedeiras, de modo a prevenir a enterite necrótica induzida por patógenos intestinais gram-positivos;

A flavomicina tem seus efeitos reconhecidos por conduzirem uma mudança na microflora intestinal, o que resulta na diminuição do crescimento de organismos patogênicos como *Escherichia coli*, *Salmonella* sp.;

O halquinol é um agente antimicrobiano, não antibiótico, que apresenta um alto nível de atividade contra uma extensa gama de bactérias (tanto gram-positivas, quanto gram-negativas) e fungos, bem como sobre certos protozoários, em suínos e aves (GUARDABASSI et al., 2020).

E a virginiamicina é um antibiótico estreptogramina, semelhante à pristinamicina e quinupristina/dalfopristina (GUARDABASSI et al., 2020).

2.1.3 Modo de ação dos melhoradores

Estudos propõem que existem dois mecanismos de ação dos antimicrobianos melhoradores de desempenho: o efeito metabólico e o nutricional. O efeito metabólico está relacionado à ação de agentes antimicrobianos nas células epiteliais intestinais de animais e sua interferência sobre a absorção de nutrientes, já o efeito nutricional corresponde à maior disponibilidade de vitaminas e aminoácidos sintetizados a partir das bactérias benéficas, pois ocorre alteração na população

microbiana, sendo que as bactérias tendem a ser eliminadas com o uso de antibióticos (BELLAVÉR, 2000).

O uso dos antibióticos melhoradores de desempenho modula o perfil de bactérias presentes no intestino, causando menor *turnover* de enterócitos e queda na umidade do bolo fecal, facilitando a absorção de nutrientes (MAGALHÃES et al., 1998), também podem proporcionar ação anti-inflamatória atuando sob as células de inflamação, inibindo a resposta celular (NIEWOLD, 2007), potencializando a absorção de nutrientes e conseqüentemente o desempenho dos animais.

Segundo Patterson (2005), esses antibióticos promovem a modulação da microbiota intestinal, o que acaba reduzindo a ocorrência de diarreia, além também de melhorar, de modo significativo o ganho de peso e a eficiência alimentar.

Neste contexto, é importante enfatizar que essa classe de aditivos, ao mesmo tempo, pode diminuir a espessura do epitélio intestinal, favorecendo, desse modo, a absorção de nutrientes e implicando em necessidade menor de uso destes, além de reduzir o gasto de energia para a manutenção desses tecidos (BELLAVÉR, 2000).

Os melhoradores de desempenho, administrados por via oral, promovem o crescimento e a eficácia na produção de aves e suínos. Os efeitos podem incluir ganhos, porém, muitas vezes é limitado apenas aos efeitos da eficiência alimentar. O mecanismo de ação deve ser focado no intestino, porque alguns melhoradores não são absorvidos.

Nesse contexto, é importante ressaltar que cada vez mais os estudos relacionados ao mecanismo de ação dos melhoradores de desempenho devem ser conduzidos no sentido de investigar melhor as interações entre os melhoradores e a microbiota intestinal. Desse modo, os efeitos diretos dos melhoradores de desempenho na microflora podem ser usados para explicar a diminuição da competição por nutrientes e redução dos metabólitos microbianos que deprimem o crescimento animal (DIBNER; RICHARDS, 2005).

É importante destacar que quando há presença de microrganismos patógenos ocorre também queda na proliferação de células da mucosa, em razão da ausência de ácidos graxos de cadeia curta, provenientes da fermentação microbiana (DIBNER; RICHARDS, 2005), prejudicando a absorção de nutrientes.

A população bacteriana influencia uma diversidade de fatores imunológicos, fisiológicos e de proteção do trato gastrointestinal, exercendo efeitos profundos sobre a saúde geral, desenvolvimento e desempenho de animais não ruminantes

(GASKINS et al., 2002; DIBNER; RICHARDS, 2005).

As bactérias comensais competem com o hospedeiro por nutrientes, secretam compostos tóxicos e induzem resposta imune/inflamatória no trato gastrointestinal. Todos esses fatores afetam negativamente a saúde e o desempenho dos animais (DIBNER; RICHARDS, 2005).

O desafio de demonstrar os modos de ação dos melhoradores de desempenho é atribuível à complexidade do sistema gastrointestinal do mamífero, incluindo as interações entre ambiente, bactéria e hospedeiro. A mucosa intestinal é uma superfície dinâmica, realizando a absorção de nutrientes e a manutenção da imunologia. Pesquisas apontam que mudanças induzidas por melhoradores de desempenho contribuem para maior crescimento modular da microbiota para criar um sistema mais eficiente, isso pode incluir a alteração de competição por nutrientes, prevenindo a colonização de patógenos e/ou selecionando bactérias que são capazes de extrair mais energia da dieta (BROWN et al., 2017).

O trato intestinal é um ambiente dinâmico com disponibilidade variável de oxigênio ao longo de seu comprimento, o pH também varia ao longo do trato intestinal. Com os diferentes microambientes dentro do sistema gastrointestinal, as comunidades bacterianas também são altamente diversificadas. Além disso, as bactérias associadas com a superfície da mucosa diferem daquelas presentes dentro do lúmen. A microbiota também pode ser diversa entre os indivíduos da mesma espécie (BROWN et al., 2017).

2.1.4 Efeito dos melhoradores de desempenho sobre o desempenho, características de carcaça e saúde dos suínos

Os melhoradores de desempenho podem melhorar tanto o GPD, quanto a CA (DIBNER; RICHARDS, 2005), ainda, possuem a capacidade de reduzir a variabilidade no peso e tamanho dos animais, evitando, dessa forma, penalidades financeiras para animais que estejam fora da faixa adequada para o processamento industrial (LIU et al., 2010).

Experimentos demonstraram que as respostas ao uso de melhoradores de desempenho são menores quando as condições de produção (instalações, higiene, nutrição e saúde) são otimizadas (HAYS, 1977).

Uma meta-análise com mais de mil experimentos de crescimento realizados em suínos entre 1950 e 1985 demonstrou que a alimentação com antibióticos melhorou o GPD de suínos na fase inicial (animais pesando de 7 a 25 kg) em média de 16,4% e a eficiência alimentar em 6,9% (CROMWELL, 2002).

Os antibióticos são mais eficazes em melhorar o crescimento de suínos jovens, porém, são eficientes para suínos em crescimento e terminação também. Uma hipótese é que suínos recém-desmamados e jovens são mais suscetíveis ao estresse e doenças subclínicas e, conseqüentemente, apresentam maior resposta aos melhoradores de desempenho (HAYS, 1977).

Em ensaios realizados entre 1960 e 1982, os antibióticos na alimentação reduziram a taxa de mortalidade em suínos jovens em 50% (com taxa de mortalidade de 2,0% para suínos alimentados com antibióticos *versus* taxa de mortalidade de 4,3% para suínos não alimentados com antibióticos) (CROMWELL, 2002).

Em experimento realizado por Gavioli et al. (2013), com suínos na fase de terminação com fornecimento separado de aditivos simbióticos constituído pelos microrganismos: *Bacillus subtilis* 10⁸ UFC/g, *Bifidobacterium longum* 10⁸ UFC/g, *Enterococcus faecium* 10⁸ UFC/g, *Lactobacillus acidophilus* 10⁸ UFC/g, *Lactobacillus casei* 10⁸ UFC/g, Inulina + FOS (frutooligossacarídeos), MOS (mananoligossacarídeos) e oligossacarídeos de soja (ranose e estaquiose) (2 kg/tonelada), colistina – 10 ppm e tilosina – 40 ppm) na ração não influenciou o desempenho animal, as características de carcaça e a eficiência da biodigestão das fezes.

Foram observados efeitos sobre a avaliação de morfometria nos diferentes segmentos intestinais, os animais do tratamento tilosina apresentaram maior profundidade de cripta no duodeno em relação aos animais dos tratamentos controle e simbiótico, assim como maior profundidade de cripta no jejuno.

Houve diferença para a relação vilosidade/cripta, onde os animais do tratamento controle apresentaram maior valor em relação aos demais tratamentos. Para o íleo, houve diferença para a profundidade de cripta dos animais do tratamento controle em relação ao tratamento tilosina. Apesar das diferenças observadas para as características de morfometria intestinal, não houve vantagem no uso dos aditivos para os parâmetros de interesse zootécnico (GAVIOLI et al., 2013).

Molinari et al. (2020) realizou avaliação do impacto da substituição dos antibióticos utilizados na ração de suínos com aditivos alternativos na fase de creche, crescimento e terminação com os seguintes tratamentos: ração sem antibiótico, ração com antibiótico, ração com prebiótico, ração com probiótico, ração com óleo essencial (OE) e ração com ácido orgânico. Não foi observada diferença significativa na CA entre os tratamentos na fase de creche, nem durante as fases de crescimento e terminação. O percentual de morte não diferiu entre os tratamentos na fase de creche, porém, na fase de crescimento e terminação a mortalidade foi maior nos tratamentos isentos de antibióticos e ácidos orgânicos.

Barreto (2019) avaliou o efeito de OE em substituição a um programa de uso de antibióticos sobre a saúde intestinal e o desempenho de leitões recém-desmamados desafiados com *E. coli* K88⁺ na fase de creche e, posteriormente, nas fases de crescimento e terminação. O tratamento controle positivo (CP), teve a inclusão de melhoradores de desempenho na fase de creche, sendo utilizado a gentamicina em dose terapêutica e o halquinol em dose subterapêutica, na fase de crescimento e terminação foi utilizado a tilosina em dose terapêutica e a enramicina em dose subterapêutica e dos animais recebendo o tratamento com OE: blend de OE microencapsulado como dose terapêutica e como dose subterapêutica.

Não foram verificadas diferenças significativas para o desempenho na fase de creche. Levando-se em consideração o período de 0 a 87 dias, foi possível observar tendência para o maior ganho de peso dos animais que receberam dieta suplementada com OE em relação ao CN.

Nos dez primeiros dias da fase de terminação, os animais recebendo o tratamento com OE apresentaram maior GPD em comparação aos do CP e CN. A incidência de diarreia foi menor nos leitões do CP de 0 a 7 dias e reduziu nos animais que receberam o tratamento com OE de 14 a 28 dias.

Os antibióticos são frequentemente utilizados nesse período como estratégia para minimizar a ocorrência desse distúrbio intestinal (CROMWELL, 2002). A morfologia intestinal, contagem microbiológica, produção de ácidos graxos voláteis, atividade antioxidante e expressão gênica intestinal não foram influenciadas pelos tratamentos.

Batista (2018) avaliando a substituição dos antibióticos por OE na produção de suínos fase de crescimento e terminação encontrou em seus resultados o tratamento de OE se assemelhou ao tratamento de antibiótico para a variável de

GPD e peso médio na fase de crescimento, já a incidência de diarreia e profundidade de cripta foi maior nos animais recebendo o tratamento com antibiótico. Não houve diferença entre os animais recebendo os tratamentos na contagem de *E. coli*, tamanho de vilosidade, relação vilosidade/cripta, área de olho do lombo, espessura de toucinho e porcentagem de carne magra.

As vilosidades mais curtas e as criptas mais profundas resultam em menor absorção e maior secreção (HAMPSON, 1986). Acredita-se que durante a terminação os animais possuam o sistema digestório e imune mais resistentes às desordens intestinais, quando comparados aos animais mais jovens, desfavorecendo assim o aparecimento de diferença entre o uso ou não de aditivos.

Os antibióticos melhoradores do desempenho animal, a princípio, são indicados para se alcançar quatro grandes objetivos, com repercussões sobre o ganho econômico para obter maior produtividade e maior crescimento, aumentar a eficiência na utilização da dieta, melhorar a saúde e a resistência a doenças e diminuir a mortalidade. O uso de melhoradores de desempenho tem um importante papel na nutrição dos animais não ruminantes, principalmente aves e suínos, mantendo o tipo e o número de bactérias benéficas do trato digestório adequado, dessa forma há uma proteção adequada da mucosa do intestino, o que proporciona uma melhor digestibilidade dos alimentos no trato digestório (GONZALES et al., 2012).

2.1.5 Limitações associadas ao uso de melhoradores

O Brasil está entre os cinco maiores consumidores de antibióticos na produção animal do mundo, ficando atrás apenas da China e Estados Unidos, sendo estes os países que possuem o maior rebanho de suínos. Dentre todas as produções animais, a suinocultura é a produção que se destaca com o maior consumo de antibióticos por unidade de peso produzido, quando comparada a qualquer outra espécie (VAN BOECKEL et al., 2015).

A principal limitação associada ao uso dos antibióticos melhoradores de desempenho está associada à sua capacidade em causar resistência. Embora a resistência seja um fator de ocorrência natural, pela interação dos microrganismos com o meio ambiente, a maioria dos compostos antimicrobianos são moléculas produzidas naturalmente por bactérias, o que levou as bactérias co-residentes a

desenvolverem mecanismos que anulassem os efeitos destes compostos, mas sendo estes organismos considerados intrinsecamente resistentes, a questão foca-se na resistência adquirida a um composto antimicrobiano por uma população considerada previamente suscetível a este (MUNITA; ARIAS, 2016). Outro fator a ser levado em consideração é a forma do uso inadequado e indiscriminado pelos humanos e a ingestão de superdosagem.

A maleabilidade genética permite à bactéria responder e adaptar-se ao seu meio ambiente, incluindo a presença de moléculas antimicrobianas que põem em causa a sua sobrevivência. As principais estratégias de defesa são a mutação de genes e a aquisição de Ácido Desoxirribonucléico (DNA) estranho contendo genes de resistência (MUNITA; ARIAS, 2016).

É importante salientar que o conceito de resistência/suscetibilidade a determinado antibiótico na prática clínica é um fenómeno complexo. O estabelecimento de limites de suscetibilidade recorre a estudos de atividade *in vitro* de antibióticos com uma amostra bacteriana, aos quais se associam alguns parâmetros farmacológicos. Assim, a avaliação da suscetibilidade no tratamento de bactérias resistentes aos antibióticos pode variar de acordo com o caso apresentado e a disponibilidade de opções de tratamento (MUNITA; ARIAS, 2016).

A indústria agropecuária e os seus parceiros apresentam preocupações quanto às restrições que podem ser aplicadas em relação ao uso terapêutico de antibióticos na produção animal. A implementação de restrições pode levar a uma diminuição de incentivos para o desenvolvimento de novos fármacos, diminuição da eficiência de produção, aumento da incidência de doenças infecciosas em animais e/ou limitações na capacidade de médicos veterinários e produtores prevenirem e tratarem doenças. É possível que também se verifique pouca ou nenhuma alteração na saúde animal ou eficiência de produção (MCEWEN; FEDORKA-CRAY, 2002).

Segundo Piddock (1996) e Landers et al. (2012), há três vias por meio das quais o uso de antibióticos em animais se manifesta como um risco para a saúde humana, são elas:

- 1) Bactérias resistentes aos antibióticos patogênicos para o homem são selecionadas no animal, ocorre contaminação da cadeia alimentar (no abatedouro ou durante a preparação/fabricação do alimento), o alimento é ingerido e a bactéria resulta em uma infecção que requer tratamento antibiótico, que se encontra comprometido.

2) Bactérias resistentes aos antibióticos não patogênicos para o homem são selecionadas no animal, o gênero alimentício é contaminado e ingerido e ocorre transferência da resistência para outras bactérias presentes no trato gastrintestinal do ser humano.

3) Os produtos animais contêm resíduos de antimicrobianos ocorrendo seleção de bactérias resistentes aos antibióticos no consumidor do alimento.

Existem ainda alguns efeitos indiretos do uso de antibióticos em animais de produção, como a dispersão de bactérias resistentes durante o transporte de animais, elementos genéticos móveis (plasmídeos, por exemplo) provenientes de bactérias resistentes de origem animal incorporadas em bactérias patogênicas passíveis de causar infecções no homem no meio ambiente, resíduos animais contendo bactérias resistentes são utilizados como fertilizante, levando à contaminação dos abastecimentos de água e à alteração da flora humana por consumo, e os animais de companhia que tenham contato com alimentos (ração, comida úmida) que contêm bactérias com resistência a antibióticos levando à colonização e infecção animal e humana (LANDERS et al., 2012).

A OMS estima que, pelo menos, 700 mil pessoas morrem por ano em razão de doenças resistentes a medicamentos antimicrobianos e alerta que o número de mortes pode chegar a 10 milhões, a cada ano, até 2050, se mantido o cenário atual (OMS, 2019). Através desse cenário, torna-se imprescindível a investigação de aditivos alternativos aos antibióticos melhoradores de desempenho.

3 NANOTECNOLOGIA

3.1 O QUE É NANOTECNOLOGIA

A nanotecnologia é o estudo de materiais em nanoescala com pelo menos uma dimensão variando geralmente entre 1 e 100 nm (10^{-9} - 10^{-7} m). Nanomateriais são mais conhecidos como partículas (ALBANESE et al., 2012).

Essas nanopartículas são particularmente atraentes porque ocupam apenas um pequeno espaço, mas têm uma área de superfície relativamente grande, de modo que a proporção entre os átomos da superfície e os átomos internos aumenta. Como resultado, quando grandes volumes de materiais são reduzidos a nanopartículas, sua química de superfície torna-se mais influente e altera as propriedades físicas do material (ALBANESE et al., 2012).

Embora a entrega de nutrientes em nanoescala possa ocorrer naturalmente ou sinteticamente, as nanopartículas podem estabilizar compostos biologicamente ativos e ajudar as células a absorvê-los. Adicionar um componente bioativo diretamente à ração causa um risco de degradação e inacessibilidade que pode ser combatido por meios nanotecnológicos. O pequeno tamanho das nanopartículas garante um maior nível de biodisponibilidade em comparação com as micropartículas, principalmente no trato digestivo, pois as nanopartículas podem passar pela mucosa intestinal com mais facilidade (HILL; LI, 2017).

3.1.1 Tipos de nanopartículas

As nanopartículas atualmente disponíveis, ou em desenvolvimento, podem ser categorizadas em quatro grupos: metais, polímeros, compostos naturais e materiais nanoestruturados. Apesar de diferentes técnicas de engenharia serem necessárias dependendo do grupo, as nanopartículas podem facilitar uma matriz de funções biotécnicas através de diferentes mecanismos de ação. Nanopartículas de metal são as versões pulverulenta de metal sólido, após grandes peças serem reduzidas a nano tamanho, efetivamente modificando suas propriedades físicas associadas (HALPERIN, 1986). Essas partículas têm chamado a atenção da área

médica para seu uso em imagem e como terapias antimicrobianas que quebram paredes celulares de bactérias gram-positivas e gram-negativas (RAMASAMY et al., 2016).

Aplicações externas ou tópicas podem ser mais apropriadas para algumas nanopartículas de metal para evitar o acúmulo no corpo, uma vez que certas espécies podem desenvolver respostas nocivas de toxicidade de dosagem, embora nem sempre seja o caso (ASHARANI et al., 2009). A natureza não biodegradável do metal é uma importante desvantagem para essas partículas, podendo levar centenas de anos para desaparecerem, não contribuindo para a sustentabilidade do meio ambiente.

Nanopartículas poliméricas, ou nanopolímeros, são polímeros que foram sintetizados ou fragmentados em pedaços de nanômetros de comprimento e possuem a capacidade de ser enxertados em outros materiais, melhorando potencialmente sua biocompatibilidade e degradação enquanto expande sua utilidade (TRAVAN et al., 2009). A biocompatibilidade é altamente benéfica para a área médica e indústrias de alimentos, trabalhos com presença de concentrações de nanopartículas biocompatíveis terão pouco ou nenhum efeito negativo em pacientes ou consumidores (CHOI et al., 2010).

Nanopartículas feitas de compostos naturais são materiais que vêm da natureza com limitações de manipulação, como polímeros naturais ou proteínas. Com pequenas alterações, os compostos naturais são mais propensos a serem biocompatíveis, distribuíveis no corpo e biodegradáveis. Materiais nanoestruturados são nanopartículas sintetizadas que se originam de muitas fontes, incluindo compostos naturais, como à base de lipídios e proteínas nanopartículas.

Nanopartículas naturais e nanoestruturadas possuem muitas vantagens e podem servir como a única unidade de funcionamento ou transportadores para grupos funcionais, como medicamentos e nutrientes, via encapsulamento ou adesão superficial. Embora os nanomateriais derivados da natureza possam parecer uma escolha mais segura, essas partículas podem acarretar efeitos tóxicos ou respostas imunogênicas se não forem cuidadosamente projetadas ou distribuídas de forma apropriada em um sistema biológico. Apesar dessas possíveis limitações, as vantagens do emprego da nanotecnologia são muito maiores (HILL; LI, 2017).

3.1.2 Aplicações da nanotecnologia na saúde e produção animal

Grande parte da pesquisa em nanotecnologia aplicada à medicina humana foi testada em animais de laboratório (ratos, coelhos, porquinhos-da-índia, entre outras espécies), desse modo, as aplicações de nanotecnologias são passíveis de serem utilizadas em espécies de interesse zootécnico, fauna selvagem ou animais de estimação. Scott (2005) aponta quatro aplicações possíveis da nanotecnologia em animais:

- 1) Administração de medicamentos, nutrientes, probióticos, suplementos e outras substâncias;
- 2) Diagnóstico e tratamento de doenças com nanopartículas que permitem a detecção e eliminação da causa da doença;
- 3) Identidade/registro que permite o acompanhamento da história de um animal e seus produtos (carne, leite, ovos, principalmente);
- 4) Manejo de reprodução com hormônios.

As nanopartículas não só têm o potencial de preencher a lacuna criada por essas limitações, mas também podem fazer isso sem aumentar a resistência dos microrganismos aos antibióticos. Além disso, entrega de nutrientes, biocidas, saúde e reprodução são áreas da indústria de produção animal que podem se beneficiar da nanotecnologia.

3.2 NANOPARTÍCULA DE PRATA

3.2.1 Modo de ação das NP

As nanopartículas são projetadas com suas propriedades especiais para serem usadas nas áreas da biologia, medicina e produção animal. Além de seus pequenos tamanhos, elas são caracterizadas por terem sua massa baixa, o que permite ter o chamado efeito quântico. Este efeito está associado às modificações de suas características físicas, químicas e biológicas, como, por exemplo, aumento da reatividade, absorção, melhor resistência mecânica, ponto de fusão mais baixo ou uma tendência para agregação mais rápida. Essas propriedades são empregadas em bactérias resistentes, agentes estáticos e bactericidas, marcação de estruturas e

células biológicas, direcionando a entrega de partículas aos tecidos doentes ou nutrição mineral precisa em animais (HILL; LI, 2017).

Arabi et al. (2012) caracterizou as nanopartículas em potentes propriedades bacteriostáticas e bactericida. Segundo Adams et al. (2006) as propriedades bactericidas das nanopartículas, em comparação com partículas grandes, estão associadas à maior área de superfície disponível para interações com a superfície bacteriana.

Os efeitos antibacterianos das nanopartículas dependem principalmente de seu tamanho, concentração, substâncias acompanhantes e de revestimento, ou o substrato (ARABI et al., 2012). Porém, o mecanismo real de penetração das nanopartículas através da parede celular bacteriana não é totalmente conhecido e a literatura propõe várias explicações.

Conforme relatado por Rajendran et al. (2010), íons liberados na nano forma reagem com os grupos tiol de proteínas presentes na superfície celular e são envolvidos no transporte de nutrientes. As nanopartículas podem inativar proteínas, reduzindo assim a permeabilidade da membrana e, dessa forma, causar a morte celular.

As NP exibem propriedades bacteriostáticas e bactericidas únicas. No nível atômico, a prata tem a capacidade de absorver oxigênio e atuar como catalisador da oxidação. O oxigênio atômico absorvido na superfície da prata reage com os grupos tiol, envolvendo a superfície de bactérias e vírus e removendo os átomos de hidrogênio. A bactéria perde a capacidade respiratória, pela interrupção do chamado canal respiratório, resultando em morte bacteriana (HARTEMANN et al., 2015).

As propriedades catalíticas da prata contribuem para a oxidação do material genético de bactérias e vírus. O mecanismo de ligação da NP com o DNA bacteriano ainda não está totalmente entendido, no entanto, é conhecido por prevenir o desdobramento da cadeia de DNA sem danificar as ligações de hidrogênio, o que impede a replicação e inibe a multiplicação bacteriana (CUI et al., 2013).

Dado o seu modo de ação, não específico em relação às bactérias, as NP são administradas como agentes antimicrobianos, sem o risco de desenvolverem resistência bacteriana. A inibição total de bactérias depende da concentração de NP, seu tamanho e do número de células bacterianas (ARABI et al., 2012).

3.2.2 Resultados com o uso da NP

Estudos recentes têm demonstrado que vários tipos de nanopartículas metálicas, principalmente as NP, possuem uma ampla gama de aplicações, como agente antimicrobiano e antifúngico, detecção biomolecular, rotulagem biológica e catálise (SIDDIQI et al., 2018), trazendo resultados eficientes no combate a diversos tipos de microrganismos como bactérias, fungos e vírus (SIDDIQI; HUSEN, 2016).

A evolução da nanotecnologia tem permitido aos pesquisadores incorporar o uso de substâncias coloidais com íons de prata em medidas preventivas e/ou de controle muito eficientes (DERBALAH et al., 2011). Entretanto, ainda é muito escasso encontrar trabalhos na literatura com uso de NP na produção animal, principalmente em pesquisas na suinocultura.

As NP vem sendo testada por pesquisadores, obtendo resultados positivos com várias espécies de animais. Fondevila et al. (2009) observaram um aumento numérico no consumo de ração de suínos em crescimento quando diferentes doses de NP (20 ou 40 mg Ag/kg) coloidal foram adicionadas à ração, comparadas com os animais do grupo controle. Efeitos benéficos similares foram relatados por Ahmadi (2009) e Elkloub et al. (2015), em experimentos com frangos de corte.

Outro aspecto importante de avaliação, para um novo aditivo a ser utilizado na produção animal, é garantir que esse não cause nenhum efeito deletério à saúde do consumidor final. Gallocchio et al. (2017) forneceram NP de 20 nm para galinhas poedeiras e observaram acúmulo de prata nos rins e ovos, o que se torna um ponto crítico em razão das propriedades tóxicas do metal. Estudos em animais como modelos para humanos mostraram que altas concentrações de prata, na forma de sais de prata administrados como uma dose crônica (por mais de 18 semanas), reduzem o peso de camundongos (WANG et al., 2016).

No entanto, Fondevila (2010), forneceu NP (até 100 nm) na dose de 20 a 40 ppm como aditivo dietético durante as fases de crescimento e terminação em suínos (20 a 100 kg) e não detectou quaisquer vestígios de prata nos músculos, rins ou fígado. Dessa forma fica comprovada a capacidade de desintoxicação do fígado, pela sua eficiência na excreção de prata. Os resultados da investigação indicam que as NP são mais resistentes à inativação por ácidos gástricos e são caracterizados por um baixo nível de absorção através da mucosa intestinal, o que pode reduzir o risco potencial de sua toxicidade.

As NP também são usadas como prebióticos na nutrição animal. Fondevila (2010) usou forma coloidal de prata metálica como aditivo em dietas para leitões desmamados na dose de 20 e 40 mg/kg de ração para minimizar a ocorrência de diarreia e fornecer a microbiota gastrointestinal reforço probiótico, observaram aumento linear no GPD para o tratamento com NP. O consumo de ração foi maior no tratamento com 20 mg Ag/kg, bem como, foi observada tendência para uma redução linear na concentração ideal de coliformes. Não houve retenção de prata nos músculos esqueléticos ou rins, mas foi observada no fígado, embora em proporções mínimas, após cinco semanas da suplementação.

Pineda et al. (2012), desenvolveram um trabalho com tratamento de aplicação de NP *in ovo* e após o nascimento dos pintinhos também forneceram NP via água, e outro tratamento fornecendo NP somente após o nascimento via água, com isso analisaram a influência da aplicação *in ovo* de NP no perfil microbiano de frangos de corte e observaram forte atividade antimicrobiana de NP *in vitro*.

Os resultados das investigações *in vivo* apresentaram redução no uso de antibacterianos em razão da atividade de NP contra algumas espécies bacterianas, como, por exemplo, bactérias ácido lácticas e enterobactérias lactose-negativas. As diferenças na atividade *in vivo* e *in vitro* de NP foram explicadas pela grande variação e número de espécies da microbiota. Além disso, os autores defenderam a hipótese de que as NP podem manifestar maior atividade antimicrobiana em aves criadas em condições estressantes ou com alto nível de bactérias patogênicas.

4 HIPÓTESE

Suínos desafiados, ao receberem dietas suplementadas com NP, apresentarão melhor desempenho, características de carcaça, qualidade do escore fecal e viabilidade econômica.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo desta pesquisa foi avaliar o efeito da NP sob o desempenho, características de carcaça, qualidade do escore fecal e viabilidade econômica de suínos nas fases de crescimento e terminação e definir a sua dose ideal.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar o efeito da NP sobre o desempenho produtivo dos suínos.

Determinar dose resposta da NP, de acordo com o desempenho produtivo dos suínos.

Determinar o efeito da NP sobre as características de carcaça dos suínos.

Avaliar a incidência de diarreia e correlacionar com a efetividade da NP.

Analisar a viabilidade econômica do uso da NP.

6 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, sob o protocolo n. 4090040520.

6.1 LOCAL

O estudo foi conduzido no Laboratório de Pesquisa em Suínos (LPS) do Departamento de Nutrição e Produção Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (USP), localizado em Pirassununga, no Estado de São Paulo.

6.2 ANIMAIS E INSTALAÇÕES

Foram utilizados 64 leitões (machos castrados e fêmeas) da linhagem Choice, do próprio rebanho do LPS. Os leitões foram descrechados aos 70 dias de idade, com peso vivo médio de $24,08 \pm 2,72$ kg e alojados na unidade de crescimento e terminação dotada de baias com piso compacto, com comedouros semiautomáticos e bebedouros tipo chupeta. O experimento foi realizado durante o mês de novembro e dezembro de 2019.

6.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

O delineamento experimental foi em blocos casualizados tendo como efeito de blocagem o peso inicial e o sexo, com quatro tratamentos e oito repetições com dois animais por baia. A unidade experimental para o desempenho foi composta pela baia (média dos animais). O período experimental foi de 83 dias, dividido em dois períodos, de acordo com as trocas de ração, ou seja, crescimento (0 a 42 dias) e terminação (43 a 83 dias). Para as variáveis de carcaça cada animal foi considerado como uma unidade experimental. Foram utilizados quatro tratamentos:

- 1) CN: Controle negativo **sem** aditivo melhorador de desempenho.
- 2) P05: Uso de NP como melhorador de desempenho na dose de 5 ppm.
- 3) P10: Uso de NP como melhorador de desempenho na dose de 10 ppm.

4) P15: Uso de NP como melhorador de desempenho na dose de 15 ppm.

Os aditivos foram incluídos em substituição ao material inerte (caulim) nas rações. As dietas estão apresentadas na Tabela 1 e foram formuladas para atender ou exceder às exigências nutricionais de cada fase, segundo o NRC (2012).

Tabela 1 – Composição centesimal e valores nutricionais calculados das dietas utilizadas nas diferentes fases do experimento

Ingredientes (kg)	Crescimento	Terminação
Milho	67,9	70,5
Farelo de Soja 45%	30,0	27,5
PremixVit/Min*	0,40	0,30
Sal	0,50	0,50
Calcário	0,30	0,40
Fosfato bicálcico	0,80	0,70
Caulim	0,10	0,10
Valores Calculados		
Energia metabolizável, Kcal/kg	3265	3272
Proteína bruta	18,90	17,95
Lisina Total (%)	0,99	0,92
Lisina Digestível (%)	0,90	0,83
Ca (%)	0,59	0,55
P (%)	0,49	0,46

*Composição por kg do produto: Ácido fólico (mínimo) 126,00 mg; Ácido pantotênico (mínimo) 3000,00 mg; Biotina (mínimo) 36,00 mg; Cálcio (máximo) 280,00 g; Cálcio (mínimo) 200,00 g; Cobre (mínimo) 4.500,00 mg; Colina (mínimo) 67,00 g; Ferro (mínimo) 14.000,00 mg; Iodo (mínimo) 210,00 mg; Manganês (mínimo) 8.400,00 mg; Niacina (mínimo) 5.250,00 mg; Selênio (mínimo) 62,90 mg; Vitamina A (mínimo) 1.100.000,00 UI; Vitamina B1 (mínimo) 450,00 mg; Vitamina B12 (mínimo) 5.400,00 mcg; Vitamina B2 (mínimo) 1.170,00 mg; Vitamina B6 (mínimo) 630,00 mg; Vitamina D3 (mínimo) 350.000,00 UI; Vitamina E (mínimo) 5.000,00 UI; Vitamina K (mínimo) 540,00 mg; Zinco (mínimo) 16.800,00 mg; Fitase (mínimo) 125.000,00 ftu.

Fonte: Autoria própria.

6.4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.4.1 Desafio

Os animais passaram por um desafio térmico por calor, no qual durante os últimos dois dias, antes da descreche, ou seja, antes do início do experimento, as

lâmpadas de aquecimento ficaram ligadas e as cortinas da creche fechadas durante um período de cinco horas, no intervalo das 11h00 às 16h00.

Para a realização do desafio sanitário, os animais foram alojados em galpão de crescimento/terminação não higienizado e as limpezas das baias foram realizadas apenas uma vez por semana de forma a possibilitar maior pressão de infecção.

6.4.2 Manejo dos animais e análises

6.4.2.1 Desempenho e avaliação de ultrassom

Os animais foram pesados ao início do experimento, aos 42 e 83 dias de experimento. A ração fornecida e as sobras foram avaliadas diariamente. Com base nesses dados, foram calculados o GPD, o CRD e a CA. A ET e a área de olho de lombo foram mensuradas na altura da décima costela, através de ultrassom ao fim do período experimental.

6.4.2.2 Escore fecal

Uma vez ao dia, durante todo o período experimental, foi realizada a análise do escore fecal através da classificação das fezes na baia e calculada a ocorrência de diarreia em percentagem relacionada aos dias de estudo divididos em semanas (S1; S1-3; S4-6; S7-9; S10-12; S1-12), por meio da metodologia de Pedersen; Toft (2011), onde é classificado o escore 1 = firme e moldado; escore 2 = mole e moldado; escore 3 = mole e escore 4 = aquoso, os escores de 1 e 2 representaram fezes normais e escores de 3 e 4 representaram diarreia associada à presença de fezes líquidas ou pastosas.

6.4.2.3 Avaliação de carcaça

Ao final do experimento todos os animais foram encaminhados para o abate em frigorífico comercial para avaliação de carcaça. Após o jejum de 18 horas todos os animais foram pesados, abatidos e eviscerados para a avaliação das carcaças. Logo após a evisceração, foram retiradas a cabeça e as patas e as carcaças foram

serradas longitudinalmente ao meio e pesadas. Todas as mensurações foram feitas de acordo com o Método Brasileiro de Avaliação de Carcaça (ABCS, 1973).

Com relação às características de carcaça, foram avaliados o rendimento de carcaça quente, a área de olho de lombo, a ET (através de ultrassom), e o rendimento estimado de carne na carcaça, está última, por meio da utilização da equação de predição, conforme descrita por Guidoni (2000):

$$RCCR = 65,92 - (0,685 \times ET) + (0,094 \times PL) - (0,026 \times PCQ)$$

Sendo:

RCCR: Rendimento de Carne na Carcaça Resfriada (%)

ET: Espessura de Toucinho

PL: Profundidade de Lombo

PCQ: Peso da Carcaça Quente

6.5 ANÁLISE ECONÔMICA

As variáveis analisadas foram custos com ração, custos com aquisição dos animais, outros custos, custo total, custo por quilograma de cevado produzido, receita total, margem bruta da atividade, lucro econômico por cevado comercializado, Produtividade Total dos Fatores (PTF) e ROI, conforme dados do Índice de Custo de Produção do Suíno Paulista (ICPS), para o mês de junho de 2021.

Os custos totais de produção foram compostos pela somatória do custo com ração (71,02%) e outros custos (28,98%).

Em relação aos “outros custos”, estes são compostos por custos com mão de obra, sanidade, manejo reprodutivo, bens de consumo, transporte e seguros do lote, manutenções, depreciações, energia elétrica e combustíveis, telefonia e internet, taxas e impostos e custos de oportunidade do capital e da terra. Foi utilizado a baia como parcela de cada tratamento.

Para composição da receita da atividade, foi considerado o valor médio de venda do animal estipulado na bolsa de suínos da Associação Paulista dos Criadores de Suínos (APCS), para o mês de junho de 2021.

6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste de *Shapiro-Wilk* foi utilizado para analisar a normalidade dos dados e quando eles não apresentaram essa distribuição foi realizada a transformação usando o PROC RANK (SAS INSTITUTE INC, 2009).

Todas as variáveis foram submetidas à análise de variância. Quando houve diferença estatística pelo teste de F ($P < 0,05$) os níveis de NP foram desdobrados em polinômios ortogonais e as estimativas do melhor nível foram determinadas por meio de regressão linear. Os dados foram submetidos ao pacote estatístico do software SAS (2009), por meio do procedimento MIXED.

Para a variável ocorrência de diarreia foi utilizado o procedimento NPAR1WAY do SAS, para as variáveis que foram rejeitadas pelo teste de Kruskal-Wallis ao nível de probabilidade de 5%, o teste de Dunn foi aplicado como *post-hoc* para comparações múltiplas pareadas com $P < 0,05$ sendo considerado significativo.

7 RESULTADOS

Os resultados do desempenho dos suínos, na fase de crescimento e terminação, recebendo dietas contendo prata nanoencapsulada encontram-se na tabela 2, já os resultados referentes as características de carcaça são apresentados na tabela 3. Não foram observadas diferenças ($P>0,05$) para GPD e CA de 0-42 dias de experimento, de forma semelhante o peso aos 42 dias não foi diferente, no entanto, foi verificado tendência ($P=0,092$) de efeito quadrático para o CRD, sendo os animais do tratamento NP10 os que apresentaram o menor consumo de ração.

Para o período de 43-83 dias não foram observados efeitos ($P>0,05$) dos tratamentos sobre as variáveis de GPD e CA, assim como o peso vivo aos 83 dias não diferiu entre os animais, porém, para o CRD foi observado efeito quadrático ($P<0,05$). A partir da derivação da equação foi estimado que a inclusão de 7,55 ppm de NP promoveu ao menor consumo de ração estimado em 2,719 kg.

Considerando o período experimental de 0-83 dias não foi observado efeito ($P>0,05$) dos tratamentos sobre o GPD. Para o CRD foi verificado efeito quadrático ($P<0,05$). De acordo com a derivação da equação, a inclusão de 7,34 ppm promoveu ao menor consumo de ração durante todo o período, de forma semelhante também foi verificado efeito quadrático ($P<0,05$) para a CA. Através da derivação da equação foi estimado a inclusão de 6,79 ppm de NP promoveu a melhor CA, estimada em 2,765.

Tabela 2 – Desempenho dos suínos na fase de crescimento e terminação que receberam dietas contendo prata nanoencapsulada

Variáveis	CN	NP5	NP10	NP15	CV, %	Valor de P regressão	
						Linear	Quadrática
Peso inicial, kg	24,08	24,09	24,10	24,08	10,86	0,971	0,781
Peso 42 dias, kg	61,38	62,64	58,47	61,02	9,94	0,355	0,613
GPD 0-42 dias, kg	0,89	0,92	0,82	0,88	11,38	0,339	0,636
CRD 0-42 dias, kg	2,18	2,15	2,05	2,27	12,70	0,629	0,092
CA 0-42 dias, kg	2,47	2,35	2,50	2,57	8,03	0,141	0,189
Peso 83 dias, kg	97,44	97,01	94,96	97,11	6,99	0,633	0,372
GPD 43-83 dias, kg	0,88	0,84	0,89	0,88	8,96	0,663	0,533
CRD 42-83 dias, kg [#]	2,94	2,72	2,75	2,92	13,90	0,968	0,039
CA 43-83 dias, kg	3,34	3,25	3,09	3,33	11,54	0,708	0,134
GPD 0-83 dias, kg	0,88	0,88	0,85	0,88	7,30	0,639	0,407
CRD 0-83 dias, kg [*]	2,56	2,43	2,39	2,59	11,19	0,806	0,005
CA 0-83 dias, kg [¥]	2,89	2,76	2,80	2,95	7,41	0,489	0,038

CN: Controle Negativo; NP5: Inclusão de 5 ppm de NP; NP10: Inclusão de 10 ppm de NP e NP15: Inclusão de 15 ppm de NP; GPD: Ganho de Peso Diário; CRD: Consumo de Ração Diário; CA: Conversão Alimentar; CV: Coeficiente de Variação; [#]Regressão quadrática significativa: $y = 0,0039x^2 - 0,0589x + 2,9339$, $R^2 = 0,9807$; ^{*}Regressão quadrática significativa: $y = 0,0032x^2 - 0,047x + 2,5649$, $R^2 = 0,9602$; [¥]Regressão quadrática significativa: $y = 0,0027x^2 - 0,0367x + 2,8885$, $R^2 = 0,9928$.

Fonte: Autoria própria.

Não foram observados ($P>0,05$) efeitos dos tratamentos sobre o peso de carcaça, rendimento de carcaça, profundidade de lombo e área de olho de lombo. Para a ET e RCCR foram observados efeitos quadráticos dos níveis de inclusão de NP na dieta, onde através da derivação da equação foi estimado que o nível de 6,94 ppm de NP promoveu menor ET e a inclusão de 7,27 ppm promoveu o maior RCCR.

Tabela 3 – Característica de carcaça de suínos que receberam dietas contendo prata nanoencapsulada na fase de crescimento e terminação

Variáveis	CN	NP5	NP10	NP15	CV, %	Valor de P regressão	
						Linear	Quadrática
Peso de carcaça, kg	66,91	67,23	65,15	66,38	10,05	0,603	0,766
Rendimento de carcaça, %	68,30	69,77	68,05	68,25	2,99	0,402	0,244
Espessura de toucinho, mm ^s	9,22	8,53	8,38	9,62	22,29	0,645	0,048
Profundidade de lombo, mm	49,34	48,79	48,86	47,15	8,93	0,183	0,579
Área de olho de lombo, cm ²	44,35	44,44	47,37	45,46	10,96	0,243	0,390
RCCR, % ^{&}	62,20	62,92	63,08	62,01	2,26	0,665	0,018

CN: Controle negativo; NP5: Inclusão de 5 ppm de NP; NP10: Inclusão de 10 ppm de NP e NP15: Inclusão de 15 ppm de NP; RCCR: Rendimento de Carne na Carcaça Resfriada; CV: Coeficiente de Variação; ^sRegressão quadrática significativa: $y = 0,0193x^2 - 0,2682x + 9,26$, $R^2 = 0,9634$; &Regressão quadrática significativa: $y = -0,0179x^2 + 0,2605x + 62,166$, $R^2 = 0,973$.

Fonte: Autoria própria.

Os resultados de escore fecal de suínos na fase de crescimento e terminação recebendo dietas contendo NP encontram-se na Tabela 4. Não foram observadas diferenças ($P>0,05$) para os escores 1, 3 e 4 em todos os momentos avaliados, apenas para o escore fecal 2 no período total de experimento foi verificado menor porcentagem para o tratamento controle e maior porcentagem no tratamento NP10.

Tabela 4 – Escore fecal* de suínos na fase de crescimento e terminação que receberam dietas contendo prata nanoencapsulada

Variáveis	Tratamento				CV, %	Valor de P
	CN	NP5	NP10	NP15		
Escore 1 S1, %	30,08	26,56	31,25	35,95	61,71	0,845
Escore 2 S1, %	30,71	41,55	40,40	42,63	31,26	0,154
Escore 3 S1, %	36,47	27,67	25,45	20,08	68,31	0,533
Escore 4 S1, %	2,75	4,22	2,91	1,34	151,72	0,245
Escore fecal S1	2,12	2,10	2,00	1,87	18,98	0,591
Escore 1 S1-3, %	18,32	23,04	26,74	31,67	64,42	0,409
Escore 2 S1-3, %	41,86	46,37	50,09	48,34	16,58	0,112
Escore 3 S1-3, %	35,93	26,17	21,12	17,14	62,96	0,114
Escore 4 S1-3, %	3,89	4,41	2,05	2,84	109,82	0,457
Escore fecal S1-3	2,25	2,12	1,98	1,91	16,90	0,218
Escore 1 S4-6, %	7,02	15,01	7,92	13,69	122,99	0,203
Escore 2 S4-6, %	40,13	50,38	50,66	51,01	35,76	0,161
Escore 3 S4-6, %	41,27	28,46	30,66	26,35	57,89	0,252

Escore 4 S4-6, %	11,59		6,15		10,75		8,94		115,14	0,127
Escore fecal S4-6	2,57		2,26		2,44		2,31		17,55	0,207
Escore 1 S7-9, %	1,01		3,95		3,29		6,00		157,92	0,263
Escore 2 S7-9, %	39,80		50,47		57,85		57,06		40,76	0,154
Escore 3 S7-9, %	50,59		42,50		35,67		34,59		53,54	0,345
Escore 4 S7-9, %	8,60		3,08		3,19		2,35		138,43	0,321
Escore fecal S7-9	2,67		2,45		2,39		2,33		13,02	0,207
Escore 1 S10-12, %	0,97		3,56		2,06		6,50		136,24	0,320
Escore 2 S10-12, %	52,15		57,14		69,76		65,90		32,23	0,104
Escore 3 S10-12, %	41,05		36,80		25,83		26,10		67,04	0,203
Escore 4 S10-12, %	5,83		2,50		2,36		1,50		151,55	0,217
Escore fecal S10-12	2,52		2,38		2,28		2,23		12,01	0,157
Escore 1 S1-12, %	11,48		14,42		14,25		18,76		67,36	0,173
Escore 2 S1-12, %	40,93	b	49,18	ab	53,75	a	52,99	ab	23,81	0,034
Escore 3 S1-12, %	41,06		32,32		27,75		24,85		51,41	0,097
Escore 4 S1-12, %	6,53		4,07		4,25		3,40		95,59	0,428
Escore fecal S1-12	2,43		2,26		2,22		2,13		13,21	0,128

CN: Controle negativo; NP5: Inclusão de 5 ppm de NP; NP10: Inclusão de 10 ppm de NP e NP15: Inclusão de 15 ppm de NP; S: Semana; *Categorias de consistência fecal: escore 1 = firme e moldado, escore 2 = mole e moldado, escore 3 = mole e escore 4 = aquoso, onde escores de 1 e 2 representaram fezes normais e escores de 3 e 4 representaram diarreia (PEDERSEN; TOFT, 2011); CV: Coeficiente de Variação; Médias na linha seguidas por letras minúsculas distintas diferem pelo teste de Dunn com $P < 0,05$.

Fonte: Autoria própria.

Os resultados da análise econômica dos suínos que receberam dietas contendo prata nanoencapsulada encontram-se na Tabela 5. Foi observado efeito linear ($P < 0,05$) para o custo total, sendo o CN o tratamento que apresentou o menor custo total. De forma semelhante foi observado efeito linear para o custo por kg produzido, margem bruta, lucro econômico, PTF e ROI, onde o CN negativo apresentou melhores resultados. A receita total não diferiu entre os tratamentos.

Tabela 5 – Viabilidade econômica de suínos recebendo dietas contendo prata nanoencapsulada

Variáveis	CN	NP5	NP10	NP15	CV, %	Valor de P regressão	
						Linear	Quadrática
Custo total, R\$ ¹	516,95	538,43	571,38	651,18	12,50	<0,0001	0,006
Custo kg, R\$ ²	7,05	7,38	8,07	8,93	11,04	<0,0001	0,106
Receita total, R\$	721,08	717,85	702,68	718,59	6,99	0,633	0,372
Margem bruta, R\$ ³	329,46	304,75	256,62	192,73	21,91	<0,0001	0,087
Lucro econômico, R\$ ⁴	204,13	179,42	131,29	67,40	39,35	<0,0001	0,087
PTF ⁵	1,40	1,34	1,23	1,11	10,24	<0,0001	0,143
ROI, % ⁶	39,69	33,74	23,03	10,68	44,92	<0,0001	0,142

NP0: Sem inclusão de NP; NP5: Inclusão de 5 ppm de NP; NP10: Inclusão de 10 ppm de NP e NP15: Inclusão de 15 ppm de NP; PTF: Produtividade Total dos Fatores; ROI: Retorno sobre o investimento; CV: Coeficiente de Variação; ¹Regressão linear significativa: $y = 43,564x + 460,58$, $R^2 = 0,9122$; ²Regressão linear significativa: $y = 0,633x + 6,275$, $R^2 = 0,9653$; ³Regressão linear significativa: $y = -45,832x + 385,47$, $R^2 = 0,9645$; ⁴Regressão linear significativa: $y = -45,832x + 260,14$, $R^2 = 0,9645$; ⁵Regressão linear significativa: $y = -0,098x + 1,515$, $R^2 = 0,980$; ⁶Regressão linear significativa: $y = -9,774x + 51,22$, $R^2 = 0,978$.

Fonte: Autoria própria.

8 DISCUSSÃO

O desenvolvimento de aditivos para nutrição animal, baseados em NP, pode ser considerado como uma ferramenta promissora para a indústria animal, visto que a proibição do uso de antibióticos, como melhoradores de desempenho, é uma realidade. No entanto, por se tratar de uma tecnologia inovadora e recente, a disponibilidade de validações científicas de sua utilização, na produção animal, ainda é muito escassa (GONZALES et al., 2012), principalmente na produção de suínos.

A prata metálica, em forma de solução coloidal ou como nanopartículas de 5 a 100 nm, são mais estáveis ao ácido clorídrico, são absorvidas em menor extensão pelas células eucarióticas e, portanto, são minimamente tóxicas e, ao mesmo tempo, exercem maior efeito antimicrobiano (CHOI; HU, 2008), o que explica porque o seu uso foi promovido nas últimas décadas (ATIYEH et al., 2007).

No presente trabalho foi verificada tendência (0,092) de efeito quadrático para o CRD de 0-42 dias, sendo os animais do tratamento NP10 os que apresentaram o menor consumo de ração, para a mesma variável no período de 43-83 dias, foi observado efeito quadrático ($P < 0,05$) e a partir da derivação da equação foi estimado que a inclusão de 7,55 ppm de NP levou ao menor consumo de ração, estimado em 2,719 kg por dia.

O resultado do presente estudo foi similar ao encontrado por Ahmadi e Branch (2012), com frangos de corte de linhagem Ross no período de 1 aos 42 dias de vida com doses de 20, 40 e 60 ppm de NP no qual foi verificada diminuição do CR com o aumento da dose. No entanto, Fondevila et al. (2009), observaram aumento no consumo de ração no tratamento com 20 mg NP/kg, comparadas com os suínos do grupo controle. Efeitos similares foram relatados por Ahmadi (2009) e Elkloub et al. (2015), em experimentos com frangos de corte.

Considerando todo o período experimental de 0-83 dias para o CRD foi verificada efeito quadrático ($P < 0,05$), de acordo com a equação de regressão, a inclusão de 7,34 ppm levou ao menor consumo de ração durante todo o período, de forma semelhante, também foi verificada efeito quadrático ($P < 0,05$) para a CA.

Através da derivação da equação foi determinado que a inclusão de 6,79 ppm de NP promoveu a melhor CA, estimada em 2,765. Resultado semelhante foi observado por Fondevila (2010), onde os suínos receberam 20 e 40 ppm de NP

desde o desmame até o peso de abate (91 kg) e apresentaram melhor CA pela adição de prata (20 e 40 ppm), indicando maior eficiência no crescimento do animal.

Fornecer ao animal dieta de boa qualidade aumenta a absorção de nutrientes, gera saciedade em menor tempo, além de modular a microbiota. O aumento do CRD e a melhora na CA podem ter sido influenciados pela oferta de boa qualidade aumentando assim a absorção de glicose, ácidos graxos, minerais e vitaminas, além de reduzir o tempo de transito intestinal (GASKINS et al., 2002).

Desse modo, os efeitos diretos dos melhoradores de desempenho, como as NP, na microflora, podem ser usados para explicar a diminuição da competição por nutrientes e redução dos metabólitos microbianos que deprimem o crescimento animal (DIBNER; RICHARDS, 2005).

Russel et al. (1994), suplementou Codornas (*Coturnix coturnix japonica*) com NP e verificou melhor integridade da vilosidade, fator que pode ser justificado pela melhor absorção de nutrientes e conseqüentemente a melhor CA, uma vez que, a garantia da integridade dos enterócitos é fundamental para maximizar a produtividade animal, pois possuem intensa atividade metabólica na digestão e absorção dos nutrientes.

A melhora observada para a CA também se dá devido aos mecanismos de ação das NP, que podem maximizar a produção do ácido acético, o que ajuda tanto no controle de fungos, como na inibição do crescimento de microrganismos patogênicos no trato gastrointestinal e, por conseqüência, melhora o aproveitamento da ração (PINEDA et al., 2012).

As bactérias comensais competem com o hospedeiro por nutrientes, secretam compostos tóxicos e induzem resposta imune/inflamatória no trato gastrointestinal. Todos esses fatores afetam negativamente a saúde e o desempenho dos animais (DIBNER; RICHARDS, 2005).

Para a ET e RCCR foram observados efeitos quadráticos dos níveis de inclusão de NP na dieta, onde por meio da derivação da equação de regressão foi estimado que o nível de 6,94 ppm de NP resultou em menor ET, e a inclusão de 7,27 ppm promoveu o maior RCCR. De maneira similar aos antibióticos, espera-se que as NP melhorem a saúde e o estado imunológico dos animais, dando-lhes a oportunidade de consumir menos nutrientes no esforço metabólico necessário para o controle imunológico e assim destinar nutrientes extras para outras finalidades fisiológicas e produtivas (FONDEVILA, 2010), como, por exemplo, maximizando a

deposição de músculo e diminuindo a deposição de gordura, como encontrado no presente trabalho, isso, devido a uma possível modulação da microbiota intestinal.

Em um experimento *in vitro*, foi observado que a proporção de coliformes no conteúdo ideal de suínos foi linearmente reduzida ($P < 0,05$), enquanto nenhum efeito foi observado na proporção de lactobacilos, quando a concentração de prata coloidal aumentou de 0 para 25, 50 ou 100 ppm (FONDEVILA et al., 2009).

De acordo com esses resultados, as NP metálicas reduziram a viabilidade de organismos com efeito potencialmente prejudicial, como coliformes, todavia, não afetam os lactobacilos, que competem positivamente contra a proliferação de patógenos e reduzem a sua virulência (BLOMBERG et al., 1993), dessa forma, a presença de lactobacilos possui a capacidade de minimizar disfunções intestinais, além de fortalecer o sistema imune, possibilitando a melhor utilização dos nutrientes da dieta para ganhos produtivos.

Pode-se esperar maiores benefícios do uso de NP na produção animal quando os animais estão expostos a condições estressantes, como, por exemplo, quando os níveis de microrganismos patogênicos são elevados. Da mesma forma que os antibióticos, espera-se que as NP melhorem a saúde e o estado imunológico dos animais, dando-lhes a oportunidade de consumir menos nutrientes no esforço metabólico, necessário para o controle imunológico, e assim utilizar os nutrientes extras para outras finalidades fisiológicas e produtivas (FONDEVILA, 2010).

Auxiliar o sistema imune do animal é um benefício importante das NP, Pineda et al. (2012) e Chen (2017) relataram que ocorreu aumento na atividade de citocininas anti-inflamatórias na resposta de defesa do animal. Isso pode proporcionar aos animais a oportunidade de utilizar menos nutrientes para fins de controle imunológico e assim destinar os nutrientes excedentes para outros fins, como citado anteriormente, garantindo melhor CA, ET e RCCR como relatado no presente trabalho.

Considerando o período experimental de 0-42, 43-83 e 0-83 dias, não foi observado efeito ($P > 0,05$) dos tratamentos sobre o GPD. Conforme Cromwell (1991) observou, a utilização de até 20 ppm de NP não teve efeito sob ganho de peso de suínos com isso, não foi demonstrado efeito sobre GPD quando adicionado 20 ppm de prata em comparação com os suínos do grupo controle (sem NP). Como respostas produtivas, a um aditivo que melhora o estado sanitário dos animais, é provável que se o experimento fosse conduzido sob as condições de estresse de

granjas comerciais e maior desafio sanitário, o efeito da prata seria mais efetivo.

Todavia, Fondevila et al. (2009), usaram uma forma coloidal de prata metálica como aditivo em dietas para leitões desmamados na dose de 20 e 40 mg/kg de ração para minimizar a ocorrência de diarreia e fornecer a microbiota gastrointestinal reforço probiótico, observaram aumento linear no GPD para o tratamento com NP. O consumo de ração foi maior no tratamento com 20 mg NP/kg, bem como, foi observada tendência para uma redução linear na concentração de coliformes.

O presente estudo não avaliou quanto à segurança para a saúde pública com a inclusão desse aditivo na produção animal, porém, em uma pesquisa realizada com leitões desmamados, recebendo 20 ou 40 ppm de prata por 35 dias, nenhuma retenção de NP foi detectada em tecido renal ou muscular (semimembranoso) (FONDEVILA et al., 2009).

Ainda, Fondevila (2010), forneceu NP (até 100 nm) na dose de 20 a 40 ppm como aditivo dietético durante as fases de crescimento e terminação em suínos (20 a 100 kg) e não detectou quaisquer vestígios de prata nos músculos, rins ou fígado.

Os resultados da investigação indicam que as NP são mais resistentes à inativação por ácidos gástricos e são caracterizados por um baixo nível de absorção através da mucosa intestinal, o que pode reduzir o risco potencial de sua toxicidade (FONDEVILA et al., 2009).

Não foi observado diferença ($P > 0,05$) para os escores fecais 1, 3 e 4 em todos as semanas avaliados, apenas para o escore fecal 2 no período total de experimento, foi verificado menor porcentagem para o tratamento controle e maior porcentagem no tratamento NP10, o que indica menos presença de fezes normais no tratamento controle e mais presença de fezes normais no tratamento NP10.

Compatível ao presente trabalho, Fondevila et al. (2009), também não observou casos graves de diarreia (fezes líquidas aparentes) nos animais quando foi adicionado 20 ou 40 mg Ag/kg na dieta durante cinco semanas após o desmame.

Com a presença de NP é possível reduzir as bactérias patogênicas no intestino, possivelmente causando menor *turnover* de enterócitos e queda da umidade do bolo fecal, facilitando a absorção dos nutrientes (MAGALHÃES et al., 1998), resultando em melhor perfil de qualidade fecal, como demonstrado no presente estudo.

Conforme relatado por Tian et al. (2007), essa possível melhora da saúde intestinal e do sistema imune desses animais é devido à ação antimicrobiana das NP

que está ligada a quatro mecanismos bem definidos, são eles: 1) Adesão das NP na superfície da parede celular e da membrana; 2) Penetração das NP no interior da célula e danos às estruturas intracelulares (mitocôndrias, vacúolos, ribossomos) e biomoléculas (proteínas, lipídios e DNA); 3) Toxicidade celular e estresse oxidativo causado pela geração de espécies reativas de oxigênio e radicais livres; 4) Modulação das vias de transdução de sinal. E isso pode estar ligado a forma de ação das NP.

No sistema digestivo dos suínos há presença de bactérias gram-positivas e gram-negativas para ocorrer equilíbrio nesse sistema e, conseqüentemente, na otimização da produção a presença das NP é uma boa aliada. A parede celular mais espessa das bactérias gram-positivas, bem como a carga negativa do peptidoglicano, deixam íons de prata presos na parede celular.

Por este motivo, *S. aureus*, uma bactéria gram-positiva, que possui uma parede celular espessa e mais moléculas de peptidoglicano, impede a ação dos íons de prata e torna a bactéria comparativamente mais resistente à terapia antimicrobiana das NP (FENG et al., 2000); em contraste, as bactérias gram-negativas, como a *E. coli*, são mais suscetíveis à terapia antimicrobiana baseada em NP, em razão da parede celular ser menos espessa e conter menos peptidoglicano (PAL et al., 2007).

A presença desequilibrada de *E. coli* no sistema digestivo do animal é a principal causa de incidência de diarreia na produção de suínos, elas limitam os animais a expressar o seu máximo potencial de produção. O tratamento NP10 possivelmente trouxe essa melhoria da microbiota, demonstrando mais uma vez a eficiência das NP, reduzindo os distúrbios intestinais, favorecendo assim a produção de fezes mais firmes, quando comparado ao tratamento controle.

Esses melhoradores de desempenho agem na modulação da microbiota intestinal, diminuindo a incidência de diarreia e melhorando substancialmente o ganho de peso e a eficiência alimentar (PATTERSON, 2005), ao mesmo tempo esta classe de aditivos pode reduzir a espessura do epitélio intestinal, favorecendo assim a absorção de nutrientes e implicando menor necessidade de uso destes, além de menor gasto de energia para a manutenção desses tecidos (BELLAVAR, 2000).

Foi observado efeito linear ($P < 0,05$) para o custo total, sendo o CN o tratamento que apresentou o menor custo total. De forma semelhante foi observado

efeito linear para o custo por kg produzido, margem bruta, lucro econômico, PTF e ROI, onde o CN negativo apresentou novamente melhores resultados.

A receita total não diferiu entre os tratamentos. Neste sentido pode ser verificado que a inclusão de NP não foi financeiramente eficiente, pois aumentou o custo da dieta e não aumentou o ganho de produção na mesma proporção. Isso pode ser explicado devido ser uma tecnologia nova, produzida em baixa escala, tornando seu custo de aquisição muito alto.

Outro fator que deve ser ressaltado, é que não foi observado efeito dos tratamentos para o ganho de peso, uma vez que os parâmetros avaliados estão diretamente relacionados com o preço de venda do suíno vivo. A receita total não foi distinta por não ter sido observado efeito sobre o GPD, sendo o principal fator para o cálculo dessa variável. Se o preço de venda do suíno considerasse o rendimento de carne na carcaça resfriada possivelmente o resultado da receita total seria diferente.

Diferente do resultado encontrado por Fondevila (2010), onde os suínos receberam 0, 20 e 40 ppm de prata, desde o desmame até o peso de abate, a proporção de ração para ganho (quantidade de ração por unidade de aumento de peso) foi reduzido pela adição de NP, indicando maior eficiência de crescimento e demonstrando redução no custo total de produção.

Apesar de ter observado melhora na C.A, não foi possível reduzir o custo a ponto de pagar a utilização das NP na dieta. Por ser uma tecnologia desenvolvida recentemente, ainda está passando por uma redução de custo, não apresentando viabilidade econômica. Possivelmente se tivéssemos em condições comerciais, com a presença de maiores desafios e com a utilização de maior número de animais na pesquisa, provavelmente encontraríamos diferença.

9 CONCLUSÃO

Conclui-se que o uso de NP é interessante por ser uma alternativa com potencial substituto aos antibióticos promotores de crescimento, melhoram a C.A, características de carcaça e qualidade de escore fecal, porém, a dose ideal a ser administrada precisa ser mais estudada.

Pensando nos parâmetros de desempenho a dose de 7 ppm apresentou melhores resultados, entretanto para a viabilidade econômica no presente trabalho não foi observado eficácia da utilização, dessa forma, é necessário mais pesquisas nessa área.

10 REFERÊNCIAS

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

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CRIADORES DE SUÍNOS (ABCS). **Método brasileiro de classificação de carcaça**. Rio Grande do Sul: ABCS, 1973. 17p. (Publicação Técnica, 2.)

ADAMS, L. K.; LYON D. Y.; ALVAREZ P. J. J. Comparative eco-toxicity of nanoscale TiO₂, SiO₂, and ZnO water suspensions. **Water Res.**, 40, p. 3527-3532, 2006.

ADEGBEYE, M. J., ELGHANDOUR, M.M., BARBABOSA-PLIEGO, A., MONROY, J.C., MELLADO, M., REDDY, P.R.K., SALEM, A.Z. Nanoparticles in Equine Nutrition: Mechanism of Action and Application as Feed Additives. **Journal of equine veterinary science**, 2019.

AHMADI, F.; BRANCH, S. Impact of different levels of silver nanoparticles (Ag-NPs) on performance, oxidative enzymes and blood parameters in broiler chicks. **Pak. Vet. J.**, v. 32, p. 325-328, 2012.

AHMADI, J. Aplicação de diferentes níveis de nanopartículas de prata em alimentos no desempenho e alguns parâmetros sanguíneos de frangos de corte. **World Applied Sciences Journal**, v. 7, n. 1, p. 24-27, 2009.

ALBANESE, A.; TANG, P. S.; CHAN, W. C. W. The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems. **Annu Rev Biomed Eng.**, v. 14, p. 1-16, 2012.

ARABI, F., IMANDAR, M., NEGAHDARY, M., IMANDAR, M., NOUGHABI, M. T., AKBARI-DASTJERDI, H., FAZILATI, M. Investigation anti-bacterial effect of zinc oxide nanoparticles upon life of *Listeria monocytogenes*. **Ann. Biol. Res.**, v. 7, p. 3679-3685, 2012.

ASHARANI, P. V., LOW, G., HANDE, M.P., VALIYAVEETIL, S. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. **ACS Nano**, v. 3, p. 279-290, 2009.

ATIYEH, B. S., COSTAGLIOLA, M., HAYEK, S.N., DIBO, S.A. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. **Burns**, v. 33, p. 139-148, 2007.

BARRETO, J. **Programa de uso terapêutico e subterapêutico de óleos essenciais em substituição aos antibióticos para suínos**, 2019.

BARTON, M. D. Impact of antibiotic use in the swine industry. **Current Opinion in Microbiology**, v. 19, n. 1, p. 9-15, 2014.

BATISTA, E. B. **Óleos essenciais no desempenho de suínos em crescimento terminação**, 2018.

BELLAVER, C. O uso de microingredientes (aditivos) na formulação de dietas para suínos e suas implicações na produção e na segurança alimentar. In: **Congresso Mercosul de produção suína**, Buenos Aires. Anais Buenos Aires: FCV, UBA, FAV, UNRC, EMBRAPA, p. 93-108, 2000.

BLOMBERG, L.; HENRIKSSON, A.; CONWAY, P. L. Inhibition of adhesion of *Escherichia coli* K88 to piglet ileal mucus by *Lactobacillus spp.* **Applied and Environmental Microbiology**, v. 59, n. 1, p. 34-39, 1993.

BOOTH, R. J.; SPARROW, M. P.; MITCHELL, H. W. Early maturation of force production in pig tracheal smooth muscle during fetal development. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, v. 7, p. 590-597, 1992.

BORATTO, A. J., LOPES, D.C., OLIVEIRA, R.F.M.D., ALBINO, L.F.T., SÁ, L.M., OLIVEIRA., G.A.D. Uso de antibiótico, de probiótico e de homeopatia em frangos de corte criados em ambiente de conforto, inoculados ou não com *Escherichia coli*. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 33, p. 1477-1485, 2004.

BRESSLAU, S. **Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos**, 2017.

BROWN, K., UWIERA, R.R., KALMOKOFF, M.L., BROOKS, S.P., INGLIS, G.D. Antimicrobial growth promoter use in livestock: a requirement to understand their modes of action to develop effective alternatives. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 49, p. 12-24, 2017.

CHATTOPADHYAY, S.; RAINES, R. T. Collagen: based biomaterials for wound healing. **Biopolymers**, v. 101, n. 8, p. 821-833, 2014.

CHEN, H. Os efeitos da administração oral de Ag/TiO₂ e nanopartículas de SiO₂ na composição da microbiota intestinal e indução de colite em camundongos. **NanoImpact**, v. 8, p. 80-88, 2017.

CHOI, O.; HU, Z. O oxigênio dependente e reativo do tamanho relaciona a toxicidade do nanossilver às bactérias nitrificantes. **Ciência e tecnologia ambiental**, v. 42, n. 12, p. 4583-4588, 2008.

CHOI, S. J.; OH, J. M.; CHOY, J. H. Biocompatible nanoparticles intercalated with anticancer drug for target delivery: Pharmacokinetic and biodistribution study. **J Nanosci Nanotechnol**, v. 10, p. 2913-2926, 2010.

COSTA, C.; BUONOCORE, G. G.; DEL NOBILE, M. A. Antimicrobial silver-montmorillonite nanoparticles to prolong the shelf life of fresh fruit salad. **International Journal of Food Microbiology**, v. 148, n. 3, p. 164-167, 2011.

CROMWELL, G. L. Antimicrobial agents. In: MILLER, E. R.; ULLREY, D. E.; LEWIS, A. J. (Eds.), **Swine nutrition**, p. 297-315, CRC Press, Boca Raton, 1991.

CROMWELL, G. L. Why and how antibiotics are used in swine production. **Animal biotechnology**, v. 13, n. 1, p. 7-27, 2002.

CUI, L, CHEN, P., CHEN, S., YUAN, Z., YU, C., REN, B., ZHANG, K. In situ study of the antibacterial activity and mechanism of action of silver nanoparticles by surface-enhanced Raman spectroscopy. **Anal. Chem.**, v. 85, p. 5436–5443, 2013.

DERBALAH, A. S.; ELKOT, G. A. E.; HAMZA, A. M. Laboratory evaluation of botanical extracts, microbial culture filtrates and silver nanoparticles against *Botrytis cinerea*. **Annals of Microbiology**, v. 62, n. 3, p. 1331-1337, 2011.

DIAS A. C., CARRARO, B. Z., DALLANORA, D., COSER, F. J., MACHADO, G. S., MACHADO, I. P., ROHR, S. A. **Manual brasileiro de boas práticas agropecuárias na produção de suínos**. Concórdia: Embrapa Suínos e Aves, 2011.

DIBNER, J. J.; RICHARDS, J. D. Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action. **Poult. Sci.**, v. 84, n. 4, p. 634-643, 2005.

ELKLOUB, K., MOUSTAFA, M., GHAZALAH, A. A., REHAN, A. A. A. Effect of dietary nanosilver on broiler performance. **Int. J. Poult. Sci.**, v. 14, p. 177-182, 2015.

FARJADIAN, F., GHASEMI, A., GOHARI, O., ROOINTAN, A., KARIMI, M., HAMBLIN, M.R. Nanopharmaceuticals and nanomedicines currently on the market: Challenges and opportunities. **Revista Nanomedicine**. 2019.

FAROKHZAD, O. C.; LANGER, R. Impact of nanotechnology on drug delivery. **AC S nano**, v. 3, n. 1, p. 16-20, 2009.

FENG, Q. L., WU, J., CHEN, G.Q., CUI, F.Z., KIM, T.N. E KIM, J.O. **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 52, p. 662-668, 2000.

FLORES-VILLASEÑOR, S. E. et al. Biocompatible microemulsions for the nanoencapsulation of essential oils and nutraceuticals. In: Encapsulations. **Academic Press**, p. 503-558, 2016.

FONDEVILA, M., HERRER, R., CASALLAS, M.C., ABECIA, L., DUCHA, J.J. Silver nanoparticles as a potential antimicrobial additive for weaned pigs. **Animal Feed Science and Technology**, v. 150, n. 3-4, p. 259-269, 2009.

FONDEVILA, M. Potential use of silver nanoparticles as an additive in animal feeding. **Silver Nanoparticles**. Rijeka, Croatia: InTech, p. 325-334, 2010.

GALLOCCCHIO, F., BIANCOTTO, G., CIBIN, V., LOSASSO, C., BELLUCO, S., PETERS, R., RICCI, A. Transfer study of silver nanoparticles in poultry production. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 65, n. 18, p. 3767-3774, 2017.

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

GAVIOLI, D. F., DE OLIVEIRA, E. R., DA SILVA, A. A., ROMERO, N. C., LOZANO, A. P., SILVA, R. A. M., DA SILVA, C. A. Efeito de promotores de crescimento para suínos sobre o desempenho zootécnico, a qualidade intestinal e a eficiência da biodigestão dos dejetos. **Semana Ciências Agrárias**, v. 34, n. 2, p. 3983-3997, 2013.

GONZALES, E.; MELO, H. H. C.; CAFÉ, M. B. Uso de antibióticos promotores de crescimento na alimentação e produção animal. **Revista UFG**, n. 13, p. 48-53, 2012.

GUARDABASSI, L.; JENSEN, L. B.; KRUSE, H. **Guia de antimicrobianos em veterinária**. Porto Alegre: Artmed, 2010.

GUIDONI, A. L. Melhoria de processos para a tipificação e valorização de carcaças suínas no Brasil. In: **Conferência internacional virtual sobre qualidade de carne suína**. Concórdia: Embrapa Suínos e Aves, 2000.

HALPERIN, W. P. Quantum size effects in metal particles. **Rev. Mod. Phys.**, v. 58, p. 533-606, 1986.

HAMPSON, D. J. Alterations in piglet small intestinal structure at weaning. **Veterinary Science**, v. 40, p. 322-340, 1986.

HARTEMANN, P., HOET, P., PROYKOVA, A., FERNANDES, T., BAUN, A., DE JONG, W., WIJNHOFEN, S. Nanosilver: safety, health and environmental effects and role in antimicrobial resistance. **Materials Today**, v. 18, p. 122-123, 2015.

HAYS, V. W. Effectiveness of feed additive usage of antibacterial agents in swine and poultry production. **Rep. Off. Technol.**, 1977.

HENRIQUE, A.P.F. Efeito do antibiótico, probiótico e ácidos orgânicos e suas combinações sobre o desempenho e rendimento de carcaça de frangos de corte. Pirassununga, p.88, Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo. 1998.

HILL, E. K.; LI, J. Current and future prospects for nanotechnology in animal production. **Journal of animal science and biotechnology**, v. 8, n. 1, p. 1-13, 2017.

HUYGHEBAERT, G.; DUCATELLE, R.; VAN IMMERSEEL, F. An update on alternatives to antimicrobial growth promoters for broilers. **The Veterinary Journal**, v. 187, n. 2, p. 182-188, 2011.

JACELA, J. Y., DEROCHEY, J.M., TOKACH, M.D., GOODBAND, R.D., NELSSSEN, J.L., RENTER, D.G., & DRITZ, S.S. Feed additives for swine: Fact sheets-prebiotics and probiotics, and phyto-genics. *Journal of Swine Health and Production*, v. 18, n. 3, p. 132-136, 2010.

KHURANA, A., TEKULA, S., SAIFI, M.A., VENKATESH, P., & GODUGU, C. Therapeutic applications of selenium nanoparticles. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 111, p. 802-812, 2019.

LANDERS, T. F., COHEN, B., WITTUM, TE., & LARSON, EL. A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. **Public health reports**, v. 127, n. 1, p. 4-22, 2012.

LANSDOWN, A. B.G. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. **Current Problems in Dermatology**, v. 33, p. 17-34, 2006.

LIN, C., CHEN, C., WU, Y. **Carbohydrate encapsulated nanoparticles**. U.S. Patent n. 7.695,738. 13 abr., 2010.

LIU, X.; MILLER, G. Y.; MCNAMARA, P. E. Do antibiotics reduce production risk for U.S. pork producers Presented at Meet. **Am. Agric. Econ. Assoc.**, Montreal, p. 27-30, 2010.

MAGALHÃES, H. M. (Org.). *Farmacologia veterinária*. Guaíba: Agropecuária, 1998.

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **MAPA**. 2004. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/ptbr/assuntos/inspecao/produtosanimal/planodenacional-de-controle-de-residuosecontaminantes/documentosdapncrc/instrucaonormativa-sda-n-o-11-de-24-de-novembro-de-2004.pdf/view>>. Acesso em: 18 jul. 2021.

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **MAPA**. 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/ptbr/search?SearchableText=Instru%C3%A7%C3%A3o%20Normativa%20n.%201,%20de%2013%20de%20janeiro%20de%202020>>. Acesso em: 18 jul. 2021.

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **MAPA**. 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/ptbr/assuntos/insumosagropecuarios/insumospecuarios/alimentacaoanimal/INSTRUNORMATIVAN1DE13DEJANEIRODE2020ProibioTiloincomicinaetiamulina.pdf/view>>. Acesso em: 18 jul. 2021.

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **MAPA**. 2018. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/ptbr/assuntos/insumosagropecuarios/insumospecuarios/alimentacao-animal/arquivos-alimentacaoanimal/legislacao/instrucaonormativano-45-de-22-de-novembro-de-2016.pdf/view>>. Acesso em: 18 jul. 2021.

MCEWEN, S. A.; FEDORKA-CRAY, P. J. Antimicrobial use and resistance in animals. **Clinical infectious diseases**, v. 34, n. 3, p. 93-106, 2002.

MOLINARI, P. V., GÜTHS, M. F., SIQUEIRA, H. A., MONTES, J. H., PHILIPPE, M. G., PERIPOLLI, V., & BIANCHI, I. Alternativas ao uso de antibióticos via ração na produção de suínos. **Anais da Mostra Nacional de Iniciação Científica e Tecnológica Interdisciplinar (MICTI)**, v. 1, n. 1, 2020.

MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. Mechanisms of antibiotic resistance. **Microbiology spectrum**, v. 4, n. 2, p. 4-15, 2016.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL et al. Exigências de nutrientes para suínos. 2012

NÉVOA, M. L. Desempenho e características bioquímicas de leitões submetidos a dietas com aditivos probióticos, prebióticos, simbióticos e antibióticos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, p. 447-454, 2013.

NIEWOLD, T. A. The nonantibiotic anti-inflammatory effect of antimicrobial growth promoters, the real mode of action? A hypothesis. **Poultry science**, v. 86, n. 4, p. 605-609, 2007.

O'NEILL, Jim. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance. **Wellcome Trust and HM Government, UK**. 2016.

Organização Mundial da Saúde (OMS). (2018, dezembro).

Organização Mundial da Saúde (OMS). (2019).

PAL, S.; TAK, Y. K.; SONG, J. M. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the gram-negative bacterium *Escherichia coli*. **Applied and environmental microbiology**, v. 73, n. 6, p. 1712-1720, 2007.

PATTERSON, J. A. Prebiotic feed additives: rationale and use in pigs. **Advances in Pork Production**, Edmonton, v. 16, n. 13, p. 149-159, 2005.

PEDERSEN, K. S.; TOFT, N. Intra-and inter-observer agreement when using a descriptive classification scale for clinical assessment of faecal consistency in growing pigs. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 98, n. 4, p. 288-291, 2011.

PIDDOCK, L. J. Does the use of antimicrobial agents in veterinary medicine and animal husbandry select antibiotic-resistant bacteria that infect man and compromise antimicrobial chemotherapy? **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 38, n. 1, p. 1-3, 1996.

PINEDA, L., SAWOSZ, E., LAURIDSEN, C., ENGBERG, RM, ELNIF, J., HOTOWY, A., & CHWALIBOG, A. Influência da injeção in ovo e subsequente fornecimento de nanopartículas de prata no desempenho de crescimento, perfil microbiano e estado imunológico de frangos de corte. **Open Access Animal Physiology**, v. 4, p. 1-8, 2012.

RAJENDRAN, R., BALAKUMAR, C., AHAMMED, H. A. M., JAYAKUMAR, S., VAIDEKI, K., & RAJESH, E. Use of zinc oxide nanoparticles for production of antimicrobial textiles. **Int. J. Eng. Sci. Technol.**, v. 2, p. 202-208, 2010.

RAMASAMY, M., Kim, S., Lee, S.S., & Yi, D.K. Recyclable photo-thermal nanoaggregates of magnetic nanoparticle conjugated gold nanorods for effective pathogenic bacteria lysis. **J Nanosci Nanotechnol**, v. 16, p. 555-561, 2016.

RIZZO, P. V.; MENTEN, J. F. M.; RACANICCI, A. M. C. Foundation and perspectives of the use of plant extracts as performance enhancers in broilers. **Revista Brasileira de Ciência Avícola**, [S.l.], v. 10, p. 195-204, 2008.

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: UFV/ DZO, 186 p. 2011.

RUDRAMURTHY, G. R. Nanopartículas: alternativas contra micróbios patogênicos resistentes a medicamentos. **Molecules**, v. 21, n. 7, 2016.

RUSSEL, A. D.; HUGO, W. B. Atividade antimicrobiana e ação da prata. **Prog. Med. Chem.**, v. 31, p. 351-370, 1994.

SAS Institute (2009) SAS® User's Guide, version 8.1, **SAS Institute Inc**, Cary, NC.

SCOTT, N. R. Nanotechnology and animal health. Revue scientifique et technique: **Office international des épizooties**, Paris, v. 24, n. 1, p. 425-432, 2005.

SIDDIQI, K. S. HUSEN, A., & RAO, R. A. A review on biosynthesis of silver nanoparticles and their biocidal properties. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 16, n. 14, p. 2-28, 2018.

SIDDIQI, K. S.; HUSEN, A. Engineered gold nanoparticles and plant adaptation potential. **Nanoscale Research Letters**, v. 11, n. 40, p. 2-10, 2016.

TIAN, J. A aplicação tópica de nanopartículas de prata promove a cicatrização de feridas. **Chem. Med. Chem.**, v. 2, p. 129-136. doi: 10.1002/cmdc.200600171. 2007.

TRAVAN, A. PELILLO, C., DONATI, I., MARSICH, E., BENINCASA, M., SCARPA, T., & PAOLETTI, S. Non-cytotoxic silver nanoparticle-polysaccharide nanocomposites with antimicrobial activity. **Biomacromolecules**, v. 10, p. 1429-1435, 2009.

TRONCARELLI, M. et al. **Nanotechnology and antimicrobials in veterinary medicine**. Badajoz, Spain: Formatex, 2013.

VAN BOECKEL, T. P. et al. Tendências globais no uso de antimicrobianos em animais para alimentação. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 18, p. 5649-5654, 2015.

WANG, J. B.; QI, L. L.; HAN, F. Antibiotic with different antibacterial spectrum changed intestinal microflora structure and reduced immune response of lingnan yellow broiler. **Res J Biotechnol**, v. 11, p. 121-129, 2016.

WRIGHT, J. B. et al. Efficacy of topical silver against fungal burn wound pathogens. **American journal of infection control**, v. 27, n. 4, p. 344-350, 1999.