

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ

CLÁUDIA MOREIRA DOS ANJOS

**ASSOCIAÇÃO DE β -GLUCANOS E MANANOLIGOSSACARÍDEOS (MOS) COMO
ALTERNATIVA AOS ANTIMICROBIANOS MELHORADORES DE DESEMPENHO
PARA LEITÕES RECÉM-DESMAMADOS**

ILHÉUS – BAHIA

2017

CLÁUDIA MOREIRA DOS ANJOS

ASSOCIAÇÃO DE β -GLUCANOS E MANANOLIGOSSACARÍDEOS (MOS) COMO ALTERNATIVA AOS ANTIMICROBIANOS MELHORADORES DE DESEMPENHO PARA LEITÕES RECÉM-DESMAMADOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Santa Cruz, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Área de concentração: Comportamento e Produção Animal.

Orientador: Prof. Dr. Leandro Batista Costa

ILHÉUS – BAHIA

2017

A599 Anjos, Cláudia Moreira dos.
Associação de β -glucanos e mananligossacarídeos (MOS) como alternativa aos antimicrobianos melhoradores de desempenho para leitões recém-desmamados / Cláudia Moreira dos Anjos. – Ilhéus, BA: UESC, 2017.
74 f. : il.

Orientador: Leandro Batista Costa.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Santa Cruz. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal.
Inclui referências.

1. Nutrição animal. 2. Alimentos – Aditivos. 3. Suínos – Nutrição. 4. Prebióticos. 5. *Saccharomyces cerevisiae*. I. Título.

CDD 636.085

CLÁUDIA MOREIRA DOS ANJOS

**ASSOCIAÇÃO DE β -GLUCANOS E MANANOLIGOSSACARÍDEOS (MOS) COMO
ALTERNATIVA AOS ANTIMICROBIANOS MELHORADORES DE DESEMPENHO
PARA LEITÕES RECÉM-DESMAMADOS**

Ilhéus – BA, 23/02/2017.

Leandro Batista Costa – *DSc*
UESC/PPGCA
(Orientador)

Marcos Livio Panhoza Tse – *DSc*
UNESP/DPA

Camila Meneghetti – *DSc*
UESC/DCAA

DEDICATÓRIA

A **Deus**,
pela fé e coragem concedida;

À minha mãe **Terezinha**,
por toda a força, amor imensurável e dedicação;

A meu pai **Claudionor**,
por todo amor e pelo exemplo de como amar os animais;

Às minhas irmãs **Tássia e Carolina**,
pelo amor e por serem minhas eternas companheiras pra vida;

Obrigada por todo apoio e incentivo nessa fase do meu crescimento profissional.

Com muito amor e gratidão,
DEDICO.

A meu namorado **Gabriel**,
pelo amor e carinho a mim dedicados e pela compreensão da
minha ausência nesse período;

À minha sobrinha **Lis**,
pela luz que você trouxe à minha vida;

À minha filha de coração **Olívia**,
pelas alegrias e companheirismo desde o dia que você chegou.

Obrigada por deixarem a minha vida mais completa.

Com muito amor,
OFEREÇO.

AGRADECIMENTOS

A Deus;

À Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC) e ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal pela oportunidade de aprimoramento científico profissional;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos;

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) pelo financiamento da pesquisa;

Ao meu orientador Prof. Dr. Leandro Batista Costa (PUC-PR), pela orientação ao longo desses dois anos, pela confiança ao me aceitar como sua aluna de mestrado dando continuidade ao trabalho que teve início na iniciação científica. Obrigada pelas dicas e pela grande paciência. Foi muito bom trabalhar com você!

À Prof^a. Dr^a. Camila Meneghetti (UESC), por sua total colaboração, sempre à disposição quando requisitada. Muito obrigada!

Ao Prof. Dr. Paulo Levi (UNIOESTE), pela disponibilidade das instalações da Universidade, colaboração e pelas caronas ainda na madrugada para que o andamento das atividades do experimento pudesse ser realizado dentro do previsto;

Ao Prof. Dr. Ivan Bezerra Allaman (UESC), pela fundamental colaboração na análise estatística dos dados;

À Prof^a.Dr^a. Fabiana Lessa Silva (UESC), pela disponibilidade do Laboratório de Histopatologia do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Santa Cruz;

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal por colaborarem no meu aperfeiçoamento científico profissional, em especial a Prof^a.Dr^a. Cinthia Maria Pereira, pelos conhecimentos transmitidos durante as disciplinas e estágio a docência;

À Franz Gois, pela ajuda sem tamanho, paciência, dicas e conselhos. Só tenho a agradecer, muito obrigada! Você foi fundamental para que conseguisse chegar até aqui;

À aluna de iniciação científica Carolina Anjos, pelas horas dedicadas ao trabalho, você colaborou muito!

Ao funcionário do Laboratório de Histopatologia Ivo Arouca, pela pronta ajuda sempre e por tornar o trabalho tão descontraído enquanto estávamos no laboratório;

Aos alunos do grupo de estudo de suínos da UNIOESTE, em especial a Vanja, Jansller, Fábio, Poliana, Davi e Heloíse pela colaboração no manejo dos animais durante o período experimental e pela ajuda nos dias de abate dos leitões;

À Gessica Silva, por abrir sua casa e aceitar dividir seu apartamento comigo durante todo o experimento;

Aos meus sogros e cunhados Jacira Maria e Paulo Cesar, Ciro e Mateus, pela amizade e apoio;

As minhas amigas, Ana Paula, Flávia, Jéssica, Jorgiane e Mariana, pela amizade construída e pelo apoio de vocês;

Aos meus amigos de infância, Tarcísio e Anna Karolyne. Muito obrigada por vocês estarem sempre comigo, me dando força, coragem e apoio;

Aos amigos e colegas de turma, por tantas experiências compartilhadas, em especial a Tainá, Pedro, Milane e Rebeca;

À Pedro Cairo e Mariana Silveira pela colaboração na reta final, obrigada!

Aequipe da Bichos e Cia, Christiano Midlej, Micheline Dracoulakis, Joilma Barbosa, Cristiane Santos e Jenifer Gomes pela amizade e apoio;

Aos funcionários da Fazenda Experimental da UNIOESTE, pela colaboração e pelas muitas risadas durante as idas e vindas diárias;

À Universidade Federal do Paraná, Campus Palotina, pela colaboração na realização do hemograma e leucograma;

À Prof^a.Dr^a. Larissa Corrêa do Bomfim Costa (UESC) e Prof. Dr. Eduardo Gross (UESC), pela colaboração nas análises da histologia ultraestrutural;

Ao Laboratório de Microscopia Eletrônica da UESC, pelas análises da histologia ultraestrutural;

Aos técnicos do Laboratório de Microscopia Eletrônica, Lucas Ribeiro e Larissa Simões, pela ajuda no processamento e análise da histologia ultraestrutural;

À empresa YesSinergy Agroindustrial Ltda., pelo fornecimento do prebiótico utilizado nas dietas fornecidas aos animais e pelo financiamento de parte da pesquisa;

Enfim, obrigada a todos que contribuíram de alguma forma para que eu pudesse alcançar mais esse objetivo. Meu muito obrigada!

ASSOCIAÇÃO DE β -GLUCANOS E MANANOLIGOSSACARÍDEOS (MOS) COMO ALTERNATIVA AOS ANTIMICROBIANOS MELHORADORES DE DESEMPENHO PARA LEITÕES RECÉM-DESMAMADOS

RESUMO

O mercado suinícola vem crescendo progressivamente e para otimizar a produção animal, faz-se uso de antimicrobianos melhoradores de desempenho. Contudo, o seu uso sem restrições vem ocasionando preocupações com a possível resistência bacteriana cruzada. Dessa forma, iniciou-se a proibição total do uso desses aditivos na União Europeia, levando os pesquisadores a buscarem por alternativas que venham trazer os mesmos benefícios dos tradicionais antimicrobianos melhoradores de desempenho. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da associação de β -glucanos + mananoligossacarídeos (MOS) e de um antimicrobiano melhorador de desempenho (clorohidroxiquinolina), adicionados à ração de leitões desmamados, sobre o desempenho zootécnico, ocorrência de diarreia, morfologia do epitélio intestinal, pH do conteúdo digestório, morfometria de órgãos e parâmetros hematológicos. Foram utilizados 120 leitões desmamados aos 21 dias de idade com peso inicial de $6,33 \pm 0,49$ kg e peso final de $18,71 \pm 2,41$ kg, machos e fêmeas, distribuídos em um delineamento em blocos completos casualizados, recebendo cinco tratamentos com seis repetições (blocos) por tratamento e quatro leitões por unidade experimental. Os tratamentos estudados foram: 120 mg/kg de clorohidroxiquinolina (tratamento antimicrobiano - ANT); 0 (controle negativo); 1000, 2000 e 3000 mg/kg de β -glucanos + MOS, adicionados a uma dieta basal. Ao final do período experimental de 35 dias, após jejum sólido de 8h, foi abatido um animal por unidade experimental para coleta de tecidos e órgãos. Para determinar os efeitos da associação de β -glucanos +MOS adicionados na dieta, em substituição ao antimicrobiano, sobre a maioria dos parâmetros avaliados foi realizada ANOVA, contrastes ortogonais e o teste de Dunnet. Para o desempenho zootécnico, os leitões do tratamento antimicrobiano apresentaram melhor conversão alimentar que os do tratamento 3000mg/kg ($P < 0,05$). Não foram observadas diferenças entre os tratamentos ($P > 0,05$) sobre a ocorrência de diarreia (OD) e o pH do conteúdo digestório. De maneira geral, para a morfologia estrutural, o grupo ANT possibilitou maior profundidade de criptas no duodeno dos leitões ($P < 0,05$), quando comparado com os do grupo controle negativo e o do grupo 3000mg/kg. Na morfologia ultraestrutural, os leitões alimentados com 3000mg/kg apresentaram maior densidade de vilos (DV) no duodeno ($P < 0,01$) comparado aos alimentados com dietas contendo ANT. No jejuno, a maior DV ($P < 0,01$) foi constatada nos leitões do grupo ANT quando comparado aos do tratamento 1000 e 3000mg/kg. Para a morfometria de órgãos, os animais dos tratamentos ANT, 1000 e 3000mg/kg apresentaram maior peso relativo do baço ($P < 0,05$) em relação aos do tratamento controle negativo. Para a análise hematológica, os leitões do grupo 3000mg/kg apresentaram maior contagem de eosinófilos ($P < 0,01$) quando comparados com os do grupo ANT. Com base nos resultados atuais, o nível de 3000mg/kg de β -glucanos

+ MOS é não são uma alternativa viável aos antimicrobianos que melhoradores de desempenho na dieta dos leitões.

Palavras-chave: Aditivos. Nutrição Animal. Prebiótico. *Saccharomyces cerevisiae*. Suínos.

ASSOCIATION OF β -GLUCANS AND MANANOLIGOSACCHARIDES (MOS) AS ALTERNATIVE TO ANTIMICROBIALGROWTH PROMOTERS TO WEANLING PIGS

ABSTRACT

The swine's market is growing progressively. To optimize animal production, antimicrobial growth promoters (AGPs) are being used, though its unrestricted use has led to concerns about possible residues in meat and possible cross-bacterial resistance. In this way, they were banned of animal production in the European Union, leading researchers to seek for alternatives that bring the same benefits as AGPs. The main goal of this essay was to evaluate the effects of the association of β -glucans + mananoligosaccharides (MOS) and an AGP (chlorohydroxyquinoline), added to the diet of weaned piglets, on growth performance, diarrhea occurrence, intestinal morphology, pH of the digestive contents, organ morphometry and haematological parameters. A total of 120 weaned piglets (age, 21 days, body weigh, 6.33 ± 0.49 kg and final weigh of 18.71 ± 2.41 kg), male and female, were distributed in a randomized complete block design, receiving five treatments with six replicates (blocks) per treatment and four piglets per experimental unit. The treatments studied were: 120 mg/kg of chlorohydroxyquinoline (antimicrobial treatment - ANT); 0 (negative control); 1,000; 2,000 and 3,000 mg/kg of β -glucans + MOS, added in a basal diet. At the end of the 35-day experimental period, after an 8-h fast, one animal per experimental unit was slaughtered for tissue and organ collection. To determine the effects of the association of β -glucans + mannanoligosaccharides (MOS) in the diet, in the replacement of the antimicrobial, on the majority of the evaluated parameters ANOVA, orthogonal contrasts and the Dunnet test were performed. For the growth performance, the piglets of antimicrobial treatment presented better feed conversion than those of the treatment 3,000 mg/kg ($P < 0.05$). There were no differences between the treatments ($P > 0.05$) on the diarrhea occurrence (OD) and pH of the digestive contents. In general, for the structural morphology, the ANT group allowed a greater depth of crypts in the duodenum of the piglets ($P < 0.05$) when compared to the piglets of the negative control group and the 3,000 mg/kg group. In the ultrastructural morphology, piglets fed 3,000 mg/kg presented higher villus density (DV) in the duodenum ($P < 0.01$) compared to those fed ANT diets. In the jejunum, the greater DV ($P < 0.01$) was observed in piglets of the ANT group when compared to those of treatment 1,000 and 3,000 mg/kg. For organ morphometry, animals of the ANT treatments, 1,000 and 3,000 mg/kg had a higher relative spleen weight ($P < 0.05$) than the animals of negative control treatment. For the hematological analysis, the piglets of the 3,000 mg/kg group had a higher eosinophil count ($P < 0.01$) when compared to the ANT group. Based on the present results, 3000 mg/kg of a prebiotic are not a viable alternative to performance-enhancing antimicrobials in the diet of piglets.

Keywords: Additives. Animal nutrition. Prebiotic. *Saccharomyces cerevisiae*. Swine.

SUMÁRIO

1	Introdução	13
2	Objetivo Geral	15
3	Revisão Bibliográfica.....	16
3.1	Desenvolvimento Do Sistema Imunológico	16
3.2	Sistema Imune Inato do Leitão.....	17
3.3	Sistema Imune Adquirido do Leitão	19
3.4	Morfologia Intestinal	20
3.5	Influência do Desmame na Integridade Intestinal (Vilosidades e Criptas)....	21
3.6	Antimicrobianos Melhoradores de Desempenho e Possíveis Alternativas à sua Utilização	22
3.7	Os β -Glucanos e sua Utilização Na Dieta Animal	25
3.8	Os Mananoligossacarídeos (MOS) e sua Utilização na Dieta Animal.....	28
	Referências	30
1	INTRODUCTION.....	39
2	MATERIALS AND METHODS	40
2.1	Animals and experimental design	40
2.2	Composition of experimental diets and treatments	41
2.3	Performance and occurrence of diarrhea	42
2.4	Hematological analyses	42
2.5	pH of digestive content and organ morphometry.....	43
2.6	Intestinal morphology	43
2.7	Statistical analysis	44
3	RESULTS AND DISCUSSION.....	45
3.1	Performance and occurrence of diarrhea	45
3.2	Hematological analyses	48
3.3	Organ morphometry and pH of digestive content.....	48

3.4	Intestinal morphology	50
4	CONCLUSION	51
5	REFERENCES.....	52
	REFERÊNCIAS.....	65

1 Introdução

O mercado da suinocultura encontra-se em ascendência mundial e o Brasil se destaca nesse crescimento. A melhora da qualidade das instalações, do manejo dos animais, da nutrição, da genética e do marketing colaboram no aumento da aceitação e consumo da carne suína. No Brasil, a carne suína é a terceira mais consumida, ficando atrás da carne bovina e de aves (ABPA, 2016). O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) tem uma previsão de que até o ano de 2018/2019, a produção nacional de carne aumente 2,84%, mantendo o país como o quarto maior produtor e exportador de carne suína do mundo.

Para que os suinocultores consigam uma produção eficiente é necessário que ocorra o controle dos patógenos dentro da granja, principalmente na maternidade e na creche, pois a mortalidade nessas fases acarreta em grandes prejuízos para os produtores. Vários fatores levam a um quadro de diarreia que se instala, diminuindo o desempenho e podendo levar o leitão a óbito. Dessa forma, a utilização de antimicrobianos como melhoradores de desempenho foi amplamente utilizada durante muitos anos em doses subterapêuticas na alimentação dos leitões dentro da produção, visando principalmente reduzir os prejuízos relacionados à desmama precoce (LORA GRAÑA et al., 2010). Contudo, devido ao uso exacerbado e período prolongado e o não respeito ao período de carência para o abate e comercialização da carne, pode acarretar na resistência bacteriana cruzada, levando a discussões da sua utilização nas rações animais (CHIQUIERI et al., 2007).

Diante dessas discussões, em janeiro de 2006, iniciou-se a proibição total de antimicrobianos melhoradores de desempenho na União Europeia. Com isso, várias são as buscas por alternativas naturais, as quais visam ter efeito semelhante ou até melhores que os antimicrobianos, sem a ocorrência de resistência bacteriana (ALBINO et al., 2006; COSTA; TSE; MIYADA, 2007). Dentro dessas alternativas, vem sendo estudado os efeitos imunomoduladores, antibacterianos e anti-inflamatórios de probióticos, prebióticos, ácidos orgânicos, óleos essenciais e extratos vegetais.

Os β -glucanos e os mananoligossacarídeos (MOS) são prebióticos, derivados da parede celular da levedura *Saccharomyces cerevisiae*. São carboidratos de difícil digestão para os animais não-ruminantes, resistentes a degradação enzimática, que chegam ao intestino delgado íntegros para exercerem suas funções. Os β -glucanos

atuam principalmente na estimulação do sistema imunológico, porém, também possuem ação anti-inflamatória e antibiótica (BROWN;GORDON, 2003). Os mananoligossacarídeos, em contrapartida, atuam como moduladores da microbiota intestinal ao se acoplarem aos sítios de ligação das bactérias que se acoplarão aos enterócitos, além de reduzir a renovação da mucosa intestinal, colaborando com o melhor desempenho dos animais (ALBINO et al., 2006; SPRING et al., 2000).

Portanto, o estudo da associação entre os β -glucanos e os MOS na dieta de suínos, é interessante pois esses aditivos demonstram resultados benéficos sobre o sistema imune, na manutenção ou melhora da saúde intestinal e no desempenho desses animais alimentados com esses prebióticos.

O experimento em questão aborda uma alternativa aos antimicrobianos melhoradores de desempenho, perante a proibição ao uso desses aditivos na alimentação animal. O trabalho possui sua importância científica e prática, pois além de contribuir com novos dados para a comunidade científica, visa também a utilização desses prebióticos nas granjas comerciais, buscando o melhor desempenho dos animais, sem comprometer o produto final.

2 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da associação de β -glucanos + mananoligossacarídeos (MOS) como uma alternativa aos antimicrobianos melhoradores de desempenho, adicionados à ração de leitões desmamados, sobre o desempenho zootécnico, a ocorrência de diarreia, a morfologia do epitélio intestinal, o pH do conteúdo digestório, a morfometria de órgãos e os parâmetros hematológicos.

3 Revisão Bibliográfica

3.1 Desenvolvimento Do Sistema Imunológico

A palavra imunidade deriva do latim *immunitas*, que significa proteção. Dessa forma, as células de defesa do organismo ao serem ativadas, em conjunto, é denominado de sistema imunológico (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008). A composição do sistema imune é uma combinação de barreias físicas e bioquímicas, leucócitos, linfócitos, proteínas do sangue (frações do sistema complemento) e citocinas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008; TIZARD, 2014).

O sistema imune exerce uma dupla função dentro do organismo: ter uma reposta segura a qualquer antígeno infeccioso (vírus, bactérias, protozoários e helmintos) ou antígenos estranhos não infecciosos (alimentos, poeira, venenos de insetos, dentre outros) que afetam o organismo, evitando uma reposta imune a antígenos próprios, ou seja, evitando que o sistema imune ataque as próprias células do organismo (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008; AHMED; SCHUIG, 2014). Dessa forma, o sistema imune tem como função primordial a proteção e defesa do organismo de cada indivíduo. Com o sistema imunológico debilitado, não estando em sua total funcionalidade, infecções simples podem levar o animal ao óbito (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008; PARHAM, 2011).

As defesas do organismo são divididas em duas: imunidade inata (não específica) e imunidade adquirida (específica) (TIZARD, 2014). A resposta da imunidade inata é rápida, entretanto, é específica para estruturas de microrganismos semelhantes aos encontrados no próprio organismo, não conseguindo fazer distinção de pequenas diferenças entre outras substâncias estranhas das já conhecidas pelo sistema imune do animal, não armazenando memória. Em contrapartida, a imunidade adquirida se desenvolve mais vagarosamente, em conjunto com o crescimento do animal, que terá contato com microrganismos, apresentando uma defesa mais tardia (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008). Na Figura 1, é possível entender como basicamente funciona o sistema imunológico.

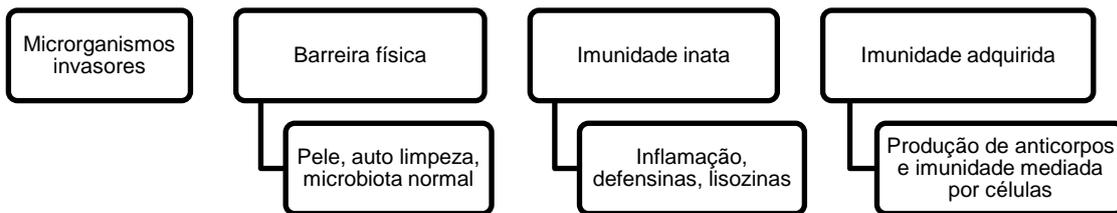


Figura 1. Esquema da defesa do organismo contra patógenos
Fonte: TIZARD, 2014.

3.2 Sistema Imune Inato do Leite

O sistema imune inato consiste na primeira linha de defesa, ou seja, já nasce com o animal. O organismo percebe que as bactérias e os vírus possuem estrutura e composição bioquímica diferente do seu tecido natural, mesmo sem nunca ter entrado em contato com tais microrganismos. Esse sistema tem como principais características: a resposta instantânea contra microrganismos externos, a não especificidade e as barreiras físicas, químicas e celulares (AHMED;SCHUIG, 2014; TIZARD, 2014).

Como primeira barreira física na linha de defesa contra os microrganismos tem-se a pele e superfícies das mucosas internas (mucosa do trato gastrointestinal - TGI, trato urinário e sistema respiratório). A pele serve como uma defesa não imunológica, devido sua descamação constante, não ocorrendo assim a adesão de bactérias. Na pele ocorre a secreção de sebo proveniente das glândulas sebáceas, reduzindo e mantendo o pH da pele, que não favorece a adesão ou multiplicação de microrganismos. Além da defesa física, quando lesada, a pele aciona uma resposta inflamatória de defesa, composta principalmente por macrófagos, neutrófilos e células dendríticas. As mucosas atuam também como barreiras físicas e químicas. Fisicamente devido ao muco produzido pelo TGI, trato urogenital e sistema respiratório, evitando dessa forma adesão bacteriana. Bioquimicamente, o mecanismo de defesa das mucosas varia conforme o tecido. No TGI, além do muco, tem-se o suco gástrico que possui baixo pH e o suco digestivo do intestino com alta taxa de enzimas, dentre essas a lisozima, que possui atividade antibacteriana devido a capacidade de hidrolisar a parede celular de algumas bactérias. No TGI ocorre, ainda, a existência de bactérias não patogênicas que competem pelos sítios de ligação e

que produzem ácidos como butírico e láctico, mantendo o pH ácido, tornando o ambiente não favorável para o desenvolvimento de bactérias patogênicas (ABBAS, 2008; AHMED;SCHUIG, 2014; BAŞAR et al., 2007; TIZARD, 2014).

Em suínos, a placenta é um órgão que funciona como uma barreira imunológica para os leitões, protegendo contra patógenos externos e contra uma própria rejeição do sistema imune da mãe. Porém, ocorre a impossibilidade da transferência das imunoglobulinas da mãe para o feto via placenta, devido a sua estrutura histológica: endotélio capilar fetal, tecido conjuntivo fetal, epitélio coriônico fetal, epitélio endometrial materno, tecido conjuntivo materno e endotélio capilar materno (MIGLINO et al., 2001; NETO et al., 2001; ROOKE; BLAND, 2002). A transferência de grande parte dos anticorpos é feita através do colostro da matriz para o leitão. O colostro é a fonte de anticorpos principal do neonato, de modo que a ingestão do colostro é essencial para adquirir a imunidade passiva, proveniente da mãe (NETO et al., 2001; ROOKE; BLAND, 2002; WAGSTROM; YOON; ZIMMERMAN, 2000).

A imunidade passiva que auxiliará na imunidade do leitão é realizada através da absorção das imunoglobulinas IgG e IgA, células fagocitárias (neutrófilos, macrófagos), linfócitos T e B, lactoferrina, citocinas e lisozimas presentes no colostro. A absorção dessas macromoléculas é realizada através do intestino, indo rapidamente para a corrente sanguínea, porém, a absorção só é possível por um curto período. As imunoglobulinas são absorvidas livremente até 12 horas após a primeira mamada e, logo em seguida, inicia-se uma redução na permeabilidade para a entrada de macromoléculas no epitélio intestinal dos leitões, ocorrendo absorção até as 36 horas posteriores a primeira mamada (SANGILD, 2003; SPEER, 1957; WAGSTROM; YOON; ZIMMERMAN, 2000). A IgG é a imunoglobulina encontrada em maior quantidade nos colostros, porém, no decorrer da lactação, a quantidade é reduzida, pois no leite ocorre maior concentração de IgA (TIZARD, 2014).

É sabido que a ingestão das imunoglobulinas não é suficiente para manter o neonato livre de infecções. É necessário que o organismo reaja suficientemente rápido contra qualquer patógeno que venha invadir o sistema imune. Porém, o sistema imunológico do leitão encontra-se, ainda, imaturo, passando por adaptações para reagir a esses desafios externos (BAILEY et al., 2005).

Contudo, a imunidade passiva do leitão é reduzida após 21 dias do nascimento, período que coincide com o desmame. Nessa fase, as imunoglobulinas circulantes vindas da mãe são reduzidas, seguido da imunossupressão do animal,

deixando-o mais suscetível a infecções (LORA GRAÑA et al., 2010). Nesse momento, a imunidade do animal já comprometida é ainda agravada devido ao estresse causado pelo desmame, em conjunto com a mudança alimentar e a mudança hierárquica, fatores que podem colaborar na instalação de um quadro da síndrome da diarreia pós-desmame (SDPD), refletindo diretamente no desempenho do animal (MORÉS; AMARAL, 2001).

3.3 Sistema Imune Adquirido do Leitão

O sistema imune adquirido, ao contrário do sistema imune inato, tem a capacidade de memorização e reconhecimento de algum microrganismo invasor, para que possa ser eliminado. Assim, com uma segunda infecção, a resposta imunológica torna-se mais rápida e efetiva devido a essa memorização (TIZARD, 2014).

No sistema imune adquirido, ocorre a ativação principalmente dos linfócitos B e T. Essas células são provenientes de células-tronco multipotentes, localizadas na medula óssea dos ossos longos, que darão origem as células-tronco mieloides e linfoides. Células mieloides originarão monócitos que após o amadurecimento no músculo tornarão células dentríticas e macrófagos, enquanto que células-tronco linfoides originarão linfócitos B, T, células natural killer (NK) e células dentríticas linfoides (AHMED;SCHUIG, 2014).

Os linfócitos B amadurecem parcialmente na medula óssea, caindo na corrente sanguínea e alojando-se nos órgãos linfoides para completar sua maturação. Nos suínos, a maturação é especificamente nas placas de Peyer (ABBAS, 2008; AHMED; SCHUIG, 2014; SINKORA; BUTLER, 2009). Quando já maduros, tem por função produzir as imunoglobulinas (anticorpos). Estas são compostas essencialmente por quatro moléculas de glicoproteínas, que são primordiais para o funcionamento do sistema imunológico adquirido, pois os anticorpos se ligam aos antígenos, induzindo a resposta imune. Podem ser encontradas nas superfícies dos linfócitos B ou circulantes na corrente sanguínea após serem liberadas da superfície da célula. Os anticorpos derivados das células B estão divididos nas seguintes classes: IgE, IgM, IgA, IgG e IgD (ABBAS, 2008; AHMED; SCHUIG, 2014; WOOD, 2006).

Na espécie suína já foram descritas quatro classes de imunoglobulinas (Igs) - IgM, IgG, IgA e IgE - sendo as três primeiras mais conhecidas e importantes. A IgG é

a única que apresenta subclasses, sendo IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5 e IgG6. A IgG é a imunoglobulina encontrada em maior quantidade no soro, seguida da IgM, que é produzida após um primeiro contato com um novo antígeno, e IgA que é encontrada em grande quantidade em fluidos corporais, como a saliva, o leite e fluidos presentes no intestino, conferindo assim uma proteção à saúde intestinal. A IgE encontra-se em menor quantidade no soro e está ligada diretamente a processos alérgicos (BUTLER et al., 2009; TIZARD, 2014; WOOD, 2006).

Os linfócitos T são originados na medula óssea e migram até o timo para completar a sua maturação e, após maturada, caem na corrente sanguínea e se alojam nos órgãos linfoides. Quando maturadas, adquirem marcadores de superfície (CD4 ou CD8), que são essenciais para ativação dos linfócitos T. Ao contrário dos linfócitos B, os linfócitos T não produzem anticorpos, tendo como função, a secreção de citocinas para defesa do organismo contra patógenos intracelulares, acionamento de outras células de defesa e co-ordenada resposta imune (ABBAS, 2008; AHMED; SCHUIG, 2014; SINKORA; BUTLER, 2009).

Os linfócitos T podem apresentar diferentes funções de acordo com a sua diferenciação, sendo divididos em: células T-helper ou auxiliares e linfócitos T citotóxicos. Quando algum patógeno entra no organismo, as células T auxiliares secretam as citocinas, que é um tipo de proteína que estimula a propagação dos linfócitos T e estimula ativação dos leucócitos, macrófagos e linfócitos B. Ao mesmo tempo, os linfócitos T citotóxicos destroem as células que estão infectadas pelo patógeno (ABBAS, 2008; TIZARD, 2014).

3.4 Morfologia Intestinal

De acordo com Junqueira e Carneiro (2013) os vilos, ou vilosidades intestinais, são projeções alongadas da mucosa em direção ao lúmen do intestino, medindo cerca de 0,5-1,5 mm. Entre os vilos existem as criptas, que são pequenas aberturas de glândulas tubulares simples entre as vilosidades, denominadas também de glândulas intestinais.

Nos suínos, a morfologia das vilosidades intestinais no intestino delgado (ID), em comparação com o intestino grosso (IG) é bem distinta. No ID há grande quantidade de vilosidades no duodeno até o meio do jejuno, diminuindo a quantidade

no íleo, onde as vilosidades são menos encontradas. Em contrapartida, no IG não se encontram vilosidades intestinais. Nessa porção do intestino a lâmina própria encontra-se mais espessa e as criptas são mais profundas em relação ao ID e ricas em células caliciformes (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013; YEN, 2000).

A presença de pregas, vilosidades e microvilosidades no ID aumentam consideravelmente a superfície de revestimento intestinal, uma característica importante em um órgão onde a absorção ocorre tão intensamente. Estima-se que as pregas aumentam a superfície de contato intestinal com a digesta em cerca de três vezes, as vilosidades em 10 vezes e as microvilosidades em 20 vezes a superfície de contato do órgão com o conteúdo do lúmen, do qual irá retirar os nutrientes, demonstrando assim a importância da integridade dessas vilosidades na absorção dos nutrientes (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Ainda em forma de macromoléculas, o alimento ingerido sofre a ação de enzimas digestivas, solubilizando-as e transformando-as em moléculas simples. A absorção dos produtos provenientes da digestão ocorre pelas células epiteliais de revestimento presentes nas vilosidades intestinais, chamadas de enterócitos. Os nutrientes são carregados para o sistema vascular para distribuição. A absorção de nutrientes ocorre principalmente na metade superior do intestino delgado, dado a região mais exposta ao lúmen e o conteúdo com os nutrientes. A absorção também é facilitada pelos movimentos intestinais, fazendo com que ocorra maior contato do conteúdo com as vilosidades (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013; KLEIN, 2014).

3.5 Influência do Desmame na Integridade Intestinal (Vilosidades e Criptas)

Os leitões entre o seu nascimento e o desmame podem ganhar em média 200 a 240g/dia de peso. Entre 21 e 28 dias, período onde habitualmente ocorre o desmame, os leitões podem ganhar 300g/dia, porém, é nessa fase em que o leitão perde mais peso (LORA GRAÑA et al., 2010). Segundo Pluske, Hampson e Williams (1997) e Scandolera et al. (2005), o período do desmame é o mais crítico, pois é o momento no qual ocorre uma grande modificação no padrão da dieta dos leitões e no consumo de ração. Essa modificação leva a alteração na bioquímica e histologia intestinal, além da redução temporária na ingestão de alimentos pelos leitões devido à mudança da alimentação (inicialmente líquida – apenas leite e

mudando para ração seca) diminuindo, dessa forma, a capacidade de absorção do intestino delgado.

Outras alterações como separação da mãe, formação de nova hierarquia social pela mistura de leitões de várias leitegadas e novo ambiente causam maior estresse aos leitões (MENDES et al., 2010; MORÉS; AMARAL, 2001). Essas modificações, associadas a redução no consumo da dieta e queda da imunidade, poderão influenciar diretamente na mucosa intestinal, causando maior descamação das vilosidades, deixando-as atrofiadas e promovendo aprofundamento das criptas, diminuindo dessa forma a relação vilosidade/cripta. Esses fatores irão gerar interferências na digestão e absorção dos nutrientes, ocasionando diarreia, desidratação e subnutrição. Todos esses acontecimentos estão relacionados à menor superfície do vilo (PLUSKE; HAMPSON; WILLIAMS, 1997; SCANDOLERA et al., 2005).

Ainda sobre a atrofia dos vilos, de acordo com Costa (2005) esse encurtamento das vilosidades intestinais afetará o desempenho dos leitões, principalmente no ganho de peso, pois as proteínas e energias que seriam designadas à produção de carne serão redirecionadas a regeneração dos vilos, sendo assim, menos nutrientes seriam destinados ao desenvolvimento do leitão e ao seu ganho de peso. Desse modo verifica-se queda no crescimento dos leitões, aumento da mortalidade e acréscimo no custo da produção devido a compra de medicamentos/antimicrobianos para o tratamento dos animais, causando prejuízos econômicos aos produtores (McORIST, 2005).

3.6 Antimicrobianos Melhoradores de Desempenho e Possíveis Alternativas à sua Utilização

Os antimicrobianos são substâncias provenientes de microrganismos como leveduras, fungos e também por outras bactérias, conhecidos como naturais, existindo ainda os que podem ser sintéticos, considerados como substâncias químicas. A utilização desses compostos inibe o crescimento bacteriano, ou seja, previne ou reduz alguma infecção que acometa o organismo animal (GONZALES; MELLO; CAFÉ, 2012; LORA GRAÑA, 2006 ; MELO; DUARTE; SOARES, 2012).

O antimicrobiano na alimentação animal tem por função, também, modular a microbiota intestinal. Quando existe o equilíbrio da microbiota, ocorre uma melhora do epitélio intestinal, visto que ocorre uma redução da descamação das vilosidades. Dessa forma, o animal aproveita todo nutriente para melhorar seu desempenho ao invés de usar a energia para recuperação das vilosidades e funções fisiológicas (MORÉS, 2014).

Para auxiliar na escolha do aditivo a ser utilizado como melhorador de desempenho dos animais, deve-se levar em consideração o custo do produto e a segurança da sua utilização. Sabe-se que o custo:benefício é positivo para a utilização dos antimicrobianos como aditivo na produção animal, porém, a sua utilização começou a ser indagada a partir do momento em que verificou-se uma menor segurança em seu uso, devido a sua utilização indiscriminada na produção animal (ALBINO et. al., 2006).

Os antimicrobianos, como melhoradores de desempenho, foram amplamente utilizados durante muitos anos. Seu uso em doses subterapêuticas é fundamental na suinocultura, devido ao seu poder de ação sobre os microrganismos patogênicos, reduzindo dessa forma os prejuízos relacionados ao desmame precoce (LORA GRAÑA et al., 2010). Entretanto, a utilização destes produtos tem sido discutida devido à possibilidade de riscos à saúde humana e animal e devido ao seu uso acentuado, levando a possível resistência bacteriana cruzada. Em função de tal possibilidade, fez-se necessária a instalação de normas para proibição do seu uso nas rações dos animais, iniciadas na União Europeia (ALBINO et al., 2006; COSTA; TSE; MIYADA, 2007).

Com a proibição do uso de antimicrobianos na União Europeia em 2006, houve a necessidade de estudos de possíveis substitutos a esses aditivos, que apresentassem efeito similar ou superior na produção animal, sem encarecer o custo final de produção (LE BON et al., 2010; TARAS et al., 2007). No Brasil, o MAPA vem preparando o Plano Nacional de Ação sobre Resistência aos Antimicrobianos. Esse plano deve ser concluído em maio deste ano, e é uma extensão do já aprovado Plano de Ação Global sobre Resistência aos Antimicrobianos desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

Em função disso surgiram as linhas de pesquisa com produtos naturais como os extratos vegetais (Barroca 2011; Costa et al., 2011), óleos essenciais (Costa et al., 2011; Gois et al., 2016), plantas medicinais (Catalan et al., 2012), ácidos orgânicos

(Bassan et al., 2008; Barroca 2011; Corassa; Lopes; Bellaver, 2012), além dos probióticos (Barroca 2011; Maiorka et al., 2001; Corassa; Lopes; Bellaver, 2012; Santos et al., 2016), prebióticos (Maiorka et al., 2001; Albino et al., 2006; Bassan et al., 2008; Barroca 2011; Corassa; Lopes; Bellaver, 2012; Assis et al., 2014) e simbióticos (probiótico + prebiótico) (Maiorka et al., 2001; Ramos et al. 2011) na tentativa de serem utilizados como substitutos aos antimicrobianos melhorando o desempenho animal, sem comprometer o produto final com resíduos na carcaça e ou incitar a seleção de bactérias entéricas mais resistentes.

Dentre os produtos naturais citados destacam-se os prebióticos. Estes são aditivos que podem ser adicionados na alimentação animal, com intuito de favorecer o ambiente intestinal. Esses compostos não são lisados pelas enzimas, sais e ácidos produzidos pelo TGI, porém, são fermentados pelos microrganismos servindo como base energética para as bactérias benéficas do TGI (GIBSON; ROBERFROID, 1995).

Em meio aos prebióticos que vêm sendo estudados com mais ênfase, estão os β -glucanos e os mananoligossacarídeos (MOS) (BUDIÑO; CASTRO JÚNIOR; OTSUK, 2010; JIANG et al. 2015; LEDUR et al., 2012; LUNA et al., 2015). Esses aditivos estão sendo amplamente estudados para que possam ser utilizados como alternativa aos melhoradores de desempenho, no intuito de manter a saúde intestinal, principalmente na fase pós-desmame, fase esta extremamente estressante para os leitões (SILVA; NÖRNBERG, 2003).

Dessa forma, os β -glucanos e os MOS adicionados à dieta animal atuam como uma ferramenta prebiótica no auxílio da melhora do sistema imunológico, por possuir habilidade em ativar os mecanismos de defesa do hospedeiro, colaborar com a manutenção da integridade do epitélio intestinal, melhorando dessa maneira a absorção de nutrientes e conseqüentemente o ganho de peso dos animais (BUDIÑO; CASTRO JÚNIOR; OTSUK, 2010; VOLMAN; RAMAKERS; PLAT, 2008).

Uma das possibilidades de obtenção dos β -glucanos e o MOS é através da cana-de-açúcar, pois a *Saccharomyces sp.*, que é uma levedura prebiótica, é obtida através do resíduo das destilarias de álcool, onde, após a secagem (tendo a base seca) pode ser utilizada na formulação de rações para animais não-ruminantes (suínos, aves e coelhos) (FARIA et al., 2000). Como o Brasil é um grande produtor de cana-de-açúcar, o potencial para a produção desse prebiótico em grande escala é alta, proporcionando ao país uma grande possibilidade de desenvolver vários estudos com essa levedura na alimentação animal.

3.7 Os β -Glucanos e a Utilização Na Dieta Animal

Os β -glucanos são polissacarídeos obtidos a partir da parede celular de leveduras, fungos e alguns tipos de bactérias e também a partir da parede celular do endosperma de alguns cereais, como a aveia e a cevada (MAGNANI; CASTRO-GÓMEZ, 2008; VOLMAN; RAMAKERS; PLAT, 2008; WILLIAMS, 1997; ZEKOVIC et al., 2005; ZIMMERMAN et al., 1998).

Os β -glucanos provenientes da parede celular da levedura *Saccharomyces cerevisiae* são moléculas que possuem uma estrutura bem organizada, constituídos em sua estrutura química central por unidades de glicose, ligadas na posição β -1,3. Existem também nessa estrutura pequenas ramificações laterais de glicose constituídas por ligações β -1,6. Essas pequenas ramificações podem ser de tamanhos variados, bem como seu aparecimento ao longo da estrutura central. Os açúcares combinam-se através de ligações covalentes, chamadas de ligações glicosídicas (JORGENSEN; ROBERTSEN, 1995; MAGNANI; CASTRO-GÓMEZ, 2008; VOLMAN; RAMAKERS; PLAT, 2008).

Esta levedura é um resíduo das destilarias, produzida através da recuperação do fundo das dornas de fermentação, sangria do leite de levedo e centrifugação da vinhaça. Posteriormente, para obtenção do produto seco, é necessário a realização da secagem, para se ter a base seca para ser utilizado na alimentação. Esse processo de secagem pode ser realizado através de duas técnicas: por rolos rotativos (LSRR), onde a levedura é seca através do contato direto com a superfície aquecida, com temperaturas que podem superar os 200°C e pela tecnologia "spray drying" (LSSD), que consiste na passagem do leite de levedura por uma câmara de alta rotatividade, onde torna-se uma névoa e, em conjunto com o ar quente, ocorre sua secagem tornando-se um pó fino, tendo como vantagem nesse método a preservação dos aminoácidos. Sua composição apresenta alto teor de lisina e treonina (2,78 e 1,48 mg/Kg, respectivamente), possui boa quantidade de aminoácidos essenciais e vitaminas do complexo B (exceto a vitamina B12) (MOREIRA et al., 2002; VASCONCELLOS, 1993; ZANUTTO, et al., 1999).

Os β -glucanos vêm chamando a atenção das indústrias alimentícias e farmacêuticas devido as suas propriedades como a estimulação do sistema imunológico, a ação anti-inflamatória, antimicrobiana, antitumoral, hepatoprotetora, redução do colesterol e glicemia e sua possível ação antifibrótica (prevenir e ou

modular a formação de fibrose tecidual após lesão e ou inflamação) (BROWN;GORDON, 2003; MAGNANI; CASTRO-GÓMEZ, 2008). Mowat (1987), já havia citado os benefícios que os aditivos alimentares, fornecidos na alimentação animal, tinham sobre o sistema imune de leitões desmamados, devido a ação de modular reações imunes específicas, aumentar a imunidade inespecífica e a tolerância a antígenos orais.

Os β -glucanos com maior peso molecular, derivado dos fungos, possuem a capacidade de ativar macrófagos e linfócitos do sistema imune. Por outro lado, os que possuem baixo peso molecular atuam sobre as células estimuladas por citocinas. Contudo, é sabido que o método utilizado para o isolamento dos β -glucanos pode influenciar diretamente na ação moduladora do sistema imune(BROWN;GORDON, 2003; MAGNANI; CASTRO-GÓMEZ, 2008; VOLMAN; RAMAKERS; PLAT, 2008).

Nos mamíferos e peixes, os β -glucanos aumentam a atividade de lisozimas e células fagocíticas (macrófagos), que associados promovem importante papel na defesa do organismo animal. Os macrófagos/monócitos dos mamíferos possuem receptores específicos para β -glucanos e produzem mediadores como leucotrienos, citocinas e prostaglandinas (JORGENSEN;ROBERTSEN, 1995).

Brown e Gordon (2003), ao analisarem vários trabalhos sobre o uso dos β -glucanos, chegaram a conclusão que, *in vitro*, estes aditivos aumentam a imunidade, a atividade de células mononucleares (macrófagos e linfócitos) e neutrófilos, melhorando dessa maneira a resposta antimicrobiana e anti-inflamatória dos animais.

Foram realizados dois experimentos com β -glucanos por Hahn et al., (2006). No experimento 1, os níveis de 100, 200, 300 e 400 mg/kg de β -glucanos foram avaliados na dieta de leitões. Constatou-se que não houve diferença ($p < 0,05$) no desempenho dos leitões das duas primeiras semanas do experimento, porém, houve um aumento linear no ganho médio de peso, conforme o aumento no nível de inclusão do prebiótico na dieta dos animais, da terceira a quinta semana do estudo. O consumo diário de ração e a conversão alimentar não foram diferentes estatisticamente entre os tratamentos. No experimento 2, os tratamentos estudados foram: controle negativo, controle positivo (antimicrobiano), 200 mg/kg de β -glucanos e 200 mg/kg de β -glucanos associado ao antimicrobiano. O desempenho dos leitões não foi influenciado pelos tratamentos nas duas primeiras semanas do estudo. A partir da terceira semana, foi verificado um aumento do ganho médio de peso nos leitões

que receberam a associação do antimicrobiano e 200 mg/kg de β -glucanos, quando comparados aos demais tratamentos.

De acordo com Mendes et al., (2010) a inclusão dos β -glucanos na alimentação de leitões desmamados acarretou em aumento linear no ganho de peso diário com o aumento do nível de inclusão do aditivo (60, 120, 180 e 240 g de β -glucanos por tonelada de dieta), sendo que o nível de 240mg/kg proporcionou o maior peso dos animais. Porém, não foram observadas diferenças para conversão alimentar e consumo diário de ração.

Zanello et al., (2013) estudando a suplementação de 500mg/kg da levedura *Saccharomyces cerevisiae* na ração de matrizes a partir dos 80 dias de gestação, até o 18º dia de lactação, verificaram aumento no nível de IgG no colostro e a manutenção no nível de IgA no leite. Dessa forma, com o aumento do nível de secreção de imunoglobulinas no colostro e leite, houve maior proteção dos leitões, melhorando o sistema imune e promovendo manutenção ou melhora da saúde intestinal.

Os β -glucanos também foram avaliados por Zhou et al., (2013), onde estudaram a inclusão de 100 mg/kg de β -glucanos na dieta de leitões quando comparado ao controle negativo em dois diferentes experimentos. No primeiro verificaram que não houve diferença no desempenho animal dos leitões alimentados com o prebiótico, mas reduziram a contagem de *Escherichia coli*. No segundo experimento, os leitões também foram alimentados com 100 mg/kg de β -glucanos na dieta e ao final do estudo, metade dos leitões foram inoculados com 100 μ g/kg de peso corporal de LPS (lipopolissacarídeo) de *E. coli*, podendo-se observar maior estimulação de leucócitos totais e linfócitos nos leitões alimentados com o prebiótico quando comparado ao controle negativo.

Os β -glucanos também foram estudados por Mao et al., (2005) nos níveis de inclusão de 500 e 1000 mg/kg de β -glucanos de *Astragalus membranaceus* (erva chinesa), com ou sem a presença de desafio imunológico (LPS de *E. coli*). O desempenho dos leitões não foi influenciado ($p < 0,05$) pela inclusão do aditivo na alimentação em qualquer um dos níveis estudados. Porém, a inclusão de 500 mg/kg influenciou na redução da liberação da citocina inflamatória IL-1, prostaglandina E2 e cortisol. De acordo com os autores, esse resultado pode ter aumentado a resposta de proliferação de linfócitos nos leitões desafiados por LPS, demonstrando que o β -glucano de *Astragalus membranaceus* possui potencial para melhorar a função imunológica de leitões que alimentaram desse aditivo.

3.8 Os Mananoligossacarídeos (MOS) e sua Utilização na Dieta Animal

Os mananoligossacarídeos (MOS), assim como os β -glucanos também são considerados prebióticos. São carboidratos provenientes também da parede celular da levedura *Saccharomyces cerevisiae*. A quantidade de β -glucanos e mananos presentes na parede da levedura é semelhante. Os β -glucanos e MOS conseguem resistir a degradação de enzimas digestivas, não sofrendo digestão pelo trato gastrointestinal, ou seja, chegam íntegros ao intestino para auxiliar na modulação da microbiota intestinal e reduzir a renovação da mucosa intestinal, além de contribuir na estimulação do sistema imune (ALBINO et al., 2006; SPRING et al., 2000).

Para que as bactérias enterotoxigênicas se multipliquem e alterem a microbiota indígena, é necessário que consigam se aderir aos enterócitos (LEMOS et al., 2016). A interferência dos MOS na microbiota do trato intestinal é possível devido a capacidade do aditivo em se acoplar aos sítios de ligação da superfície celular de algumas bactérias através da aglutinação das fímbrias do tipo I. Esse mecanismo é possível devido a atração das glicoproteínas (lectinas) contidas nas fímbrias pelos oligossacarídeos. Dessa forma, é possível evitar a colonização de bactérias enterotoxigênicas no trato intestinal. As bactérias que se ligam ao MOS são eliminadas do organismo mais facilmente através das fezes, por não se ligarem às células do intestino (LEMOS et al., 2016; SPRING et al., 2000).

Para avaliar o potencial dos mananoligossacarídeos como melhorador de desempenho, Miguel, Rodriguez-Zas e Pettigrew (2004), realizaram uma metanálise de 54 estudos, nos quais havia a inclusão de MOS na dieta de leitões desmamados, concluindo que houve melhora no desempenho dos animais, com o aumento no consumo de ração em 2,11%, no ganho de peso em 4,12% e na eficiência alimentar em 2,29%.

Corassa et al., (2012) pesquisaram a atividade dos mananoligossacarídeos sobre o desempenho zootécnico, ocorrência de diarreia e pH do trato gastrointestinal de leitões. Verificaram que os animais alimentados com MOS, acidificante, probiótico ou associações entre esses obtiveram o desempenho análogo aos leitões alimentados com antimicrobiano. A conversão alimentar foi superior quando comparada com os leitões do controle negativo.

Silva et al., (2012) avaliaram os tratamentos controle negativo, 1000 e 2000 mg/kg de MOS, sobre o desempenho zootécnico, ocorrência de diarreia e parâmetros

sanguíneos. Concluíram que o no período 1, de 21-31 dias de experimento, o grupo controle negativo foi superior no ganho diário de peso quando comparado aos tratamentos com o prebiótico. No período 2, de 21-42 dias de experimento, houve diferença apenas para o controle negativo e 1000 mg/kg de MOS. A CA também foi influenciada pelos tratamentos, onde, no período 1, de 21-31 dias do estudo a CA do grupo de 1000 mg/kg de MOS foi pior quando em comparação com controle positivo. No período 2 e 3, 21-42 dias e 21-63 dias, respectivamente, os leitões do grupo controle negativo e 2000 mg/kg de MOS, apresentaram melhor CA do que o grupo 1000 mg/kg de MOS. Houve uma redução da ocorrência de diarreia dos animais que receberam 2000 mg/kg de MOS. O hemograma apresentou maiores concentrações de hemácias e hemoglobina nos tratamentos que tiveram o MOS adicionados a dieta em relação aos leitões do tratamento controle negativo. Não houve diferença significativa para o leucograma em nenhum tratamento estudado.

Com finalidade de estudar a atuação do mananoligossacarídeo sobre o desempenho zootécnico e a morfologia intestinal, Assis et al., (2014) analisaram quatro diferentes tratamentos, dispostos em controle negativo, 250 mg/kg de colistina (controle positivo), 1500 mg/kg de MOS e 500 mg/kg de β -glucanos. Os autores verificaram que nenhum dos tratamentos influenciou na ocorrência de diarreia. Não houve diferença também no desempenho dos leitões no período de 21 a 27 e 21 a 34 dias de idade. Porém, no período de 21 a 54 dias de idade, os animais alimentados com MOS, apresentaram maior ganho de peso quando confrontado aos outros tratamentos. A morfologia intestinal não foi influenciada por nenhum dos tratamentos estudados.

Em estudo realizado por Luna et al., (2015) utilizando MOS, β -glucanos e colistina, os autores concluíram que os leitões alimentados com a suplementação de MOS + β -glucanos no nível de 330 e 500 mg/kg, respectivamente, obtiveram melhores resultados com maiores alturas de vilosidades e profundidade de criptas no duodeno e íleo e vilosidades mais largas no jejuno dos leitões, quando comparado aos demais tratamentos.

Giannenas et al. (2016) estudando a adição de MOS à ração de animais na fase de recria, observaram melhora no desempenho e maior altura das vilosidades nos animais que foram alimentados com a mistura de probiótico (35 mg/kg Cylactin®), MOS (1 g/kg Biomos®) e ácido orgânico (5 g de ácido benzóico/kg), em comparação ao controle negativo e aos tratamentos que continham os aditivos isolados.

Santos et al. (2016) realizaram um experimento com leitões desmamados, utilizando 2000 mg/kg de MOS, comparando com outros tratamentos contendo probióticos e antimicrobianos. Esses autores verificaram maior consumo diário de ração para os animais alimentados com a dieta contendo MOS. No leucograma, os valores encontrados estavam dentro da normalidade, porém, houve maior resposta para leucócitos nos animais que receberam os tratamentos com prebióticos e probióticos.

De acordo com a revisão de literatura descrita acima, observou-se que é necessário um estudo mais aprofundado sobre esses prebióticos, principalmente em relação a associação entre os β -glucanos e os MOS, visto que, um atua estimulando o sistema imune e o outro modulando a microbiota intestinal, principalmente. Muitos trabalhos com esses aditivos já foram realizados, porém, adicionados separadamente na dieta dos animais. Dessa forma, estudar sua associação, frente aos benefícios individuais já comprovados, poderá trazer maiores informações sobre seu modo de ação no organismo dos animais e os níveis mais eficientes para seu uso, colaborando assim com uma possível alternativa aos antimicrobianos melhoradores de desempenho na alimentação animal.

Referências

ABBAS, A. K; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**, ed.6, Rio de Janeiro: Elsevier, 2008, 564p.

AHMED, S.A.; SCHURIG, G.G. Antígenos e Imunidade Inata. In: KLEIN, B.G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária**. ed.5, Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p.569-577.

ALBINO, L.F.T.; FERES, F.A.; DIONIZIO, M.A.; ROSTAGNO, H.S.; VARGAS JUNIOR, J.G.; CARVALHO, D.C.O.; GOMES, P.C.; COSTA, C.H.R. Uso de prebióticos à base de mananoligossacarídeo em rações para frangos de corte. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.35, p.742-749, 2006.

ASSIS, S.D.; LUNA, U.V.; CARAMORI JUNIOR, J.G.; CORREA, G.S.S.; CORREA, A.B.; BRUSAMARELO, E. Desempenho e características morfo-intestinais de leitões

desmamadas alimentadas com dietas contendo associações de mananoligossacarídeos. **Archives of Veterinary Science**, v.19, p.33-41, 2014.

BAILEY, M.; HAVERSON, K.; INMAM, C.; HARRIS, C.; JONES, P.; CORFIELD, G.; MILLER, B.; STOKES, C. The influence of environment on development of the mucosal immune system. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.108, p.189-198, 2005.

BARROCA, C.C. **Aditivos em dietas para leitões de 21 a 49 dias de idade**. 2011.64p. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2011.

BAŞAR, N.;UZUN, L.; GUNER, A.; DENIZLI, A. Lysozyme purification with dye-affinity beads under magnetic field. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.41, p.234-242, 2007.

BASSAN, J.D.L.; FLÔRES, M.L.; ANTONIAZZI, T.; BIANCHI, E.; KUTTEL, J.; TRINDADE, M.M. Controle da infecção por *Salmonella Enteritidis* em frangos de corte com ácidos orgânicos e mananoligossacarídeo. **Ciência Rural**, v.38, p.1961-1965, 2008.

BROWN, G.D.; GORDON, S. Fungal β -glucans and mammalian immunity. **Immunity**, v.19, p.311–315, 2003.

BUDIÑO, F.E.L.; CASTRO JÚNIOR, F.G.; OTSUK, I.P. Adição de Frutoligossacarídeo em dietas para leitões desmamados: desempenho, incidência de diarreia e metabolismo. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.39, p.2187-2193, 2010.

BUTLER, J.E.; ZHAO, Y.; SINKORA, M.; WERTZ, N.; KACSKOVICS, I. Immunoglobulins, antibody repertoire and B cell development. **Developmental and Comparative Immunology**, v.33, p.321-333. 2009.

CATALAN, A.A.S.; GOPINGER, E.; LOPES, D.C.N.; GONÇALVES, F.M.; ROLL, A.A.P.; XAVIER, E.G.; AVILA, V.S.; ROLL, V.F.B. Aditivos fitogênicos na nutrição animal: *Panaxginseng*. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v.111, p. 15-21, 2012.

CHIQUIERI, J.; SOARES, R.T.R.N.; HURTADO NERY, V.L.; CARVALHO, E.C.Q.; COSTA, A.P.D. Bioquímica sangüínea e altura das vilosidades intestinais de suínos alimentados com adição de probiótico, prebiótico e antibiótico. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v.8, n.2, p. 97-104, 2007.

CORASSA, A.; LOPES, D.C.; BELLAVER, C. Mananoligossacarídeos, ácidos orgânicos e probióticos para leitões de 21 a 49 dias de idade. **Archivos de Zootecnia**, v.61, n.235, p.467-476, 2012.

COSTA, L. B. **Extratos vegetais como alternativa aos antimicrobianos promotores de crescimento para leitões recém-desmamados**. 2005. 50p. Dissertação (Mestrado em Agronomia) - Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz", Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2005.

COSTA, L.B.; TSE, M.L.P.; MIYADA, V.S. Extratos vegetais como alternativa aos antimicrobianos promotores de crescimento para leitões recém-desmamados. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.36, n.3, p.589-595, 2007.

COSTA, L.B.; BERENCHTEIN, B.; ALMEIDA, V.V.; TSE, M.L.P.; BRAZ, D.B.; ANDRADE, C.; MOURÃO, G.B.; MIYADA, V.S. Aditivos fitogênicos e butirato de sódio como promotores de crescimento de leitões desmamados. **Archivos de Zootecnia**, v.60, p. 687-698, 2011.

FARIA, H.G.; SCAPINELLO, C.; FURLAN, A.C.; MOREIRA, I.; MARTINS, E.N. Valor nutritivo das leveduras de recuperação (*Saccharomyces sp*), seca por rolo rotativo ou por "spray-dry", para coelhos em crescimento. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.29, p.1750–1753, 2000.

GIANNENAS, I.; DOUKAS, D.; KARAMOUTSIOS, A.; TZORAC, A.; BONOS, E.; SKOUFOS, I.; TSINAS, A.; CHRISTAKI, E.; TONTIS, D.; FLOROU-PANERI, P. Effects of *Enterococcus faecium*, mannanoligosaccharide, benzoic acid and their mixture on growth performance, intestinal microbiota, intestinal morphology and blood lymphocyte subpopulations of fattening pigs. **Animal Feed Science and Technology**, v.220, p.159-167, 2016.

GIBSON, G.R.; ROBERFROID, M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. **The Journal of Nutrition**, v.125, n.6, p.1401-1412, 1995.

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

JIANG, Z.; WEI, S.; WANG, Z.; ZHU, C.; HU, S.; ZHENG, C.; CHEN, Z.; HU, Y.; WANG, L.; MA, X.; YANG, X. Effects of different forms of yeast *Saccharomyces cerevisiae* on growth performance, intestinal development, and systemic immunity in

early-weaned piglets. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v.6, n.47, 2015.

HAHN, T.W.; LOHAKARE, J. D.; LEE, S.L.; MOON, W K.; CHAE, B.J. Effects of supplementation of β -glucans on growth performance, nutrient digestibility, and immunity in weanling pigs. **Journal of Animal Science**, v.84, p.1422-1428, 2006.

JORGENSEN, J. B.; ROBERTSEN, B. Yeast β -glucan stimulates respiratory burst activity of atlantic salmon (*Salmosalar* L.) macrophages. **Developmental and Comparative Immunology**, v.19, n.1, p.43-57, 1995.

JUNQUEIRA, L.C.U.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**, ed.12, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

LEMOS, M.J.; CALIXTO, L.F.L.; TORRES-CORDIDO, K.A.A.; REIS, T.L. Uso de aditivo alimentar equilibrador da flora intestinal em aves de corte e de postura. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.83, p.1-7, 2016.

KLEIN, B.G. Digestão e absorção: O processo não fermentativo. In: KLEIN, B.G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária**. ed.5, Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p.297-318.

LE BON, M.; DAVIES, H.E.; GLYNN, C.; THOMPSON, C.; MADDEN, M.; WISEMAN, J.; DODD, C.E.R.; HURDIDGE, L.; PAYNE, G.; LE TREUT, Y.; CRAIGON, J.; TÖTEMEYER, S.; MELLITS, K.H. Influence of probiotics on gut health in the weaned pig. **Livestock Science** v.133, p.179-181, 2010.

LEDUR, V.S; RIBEIRO, A.M.L.; KESSLER, A.M.; GIANFELICI, M.F; VIEIRA, M.M.; GRANDI, J.; MACHINSKY, T.G. Respostas fisiológicas e de desempenho de leitões suplementados com B-glucanos e desafiados imunologicamente. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.64, n.2, p.434-442, 2012.

LORA GRAÑA, A.L. **Uso de probióticos em rações de frango de corte**. 2006. 31p. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) - Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, 2006.

LORA GRAÑA, G.; FERREIRA, A.S.; SILVA, F.C.O.; LORA GRAÑA, A.; ARAÚJO, W.A.G.; PEREIRA, C.M.C. Plasma sanguíneo em dietas sem antibióticos para leitões desmamados aos 21 dias de idade. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v.11, n.3, p.815-826, 2010.

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

MAIORKA, A.; SANTIN, E.; SUGETA, S.M.; ALMEIDA, J.G.; MACARI, M. Utilização de prebióticos, probióticos ou simbióticos em dietas para frangos. **Revista Brasileira de Ciência Avícola**, v.3, p.75-82, 2001.

MAGNANI, M.; CASTRO-GÓMEZ, R.J.H. β -glucana de *Saccharomyces cerevisiae*: constituição, bioatividade e obtenção. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 29, n.3, p.631-650, 2008.

MAO, X.F.; PIAO, X.S.; LAI, C.H.; LI, D.F.; XING, J.J.; SHI, B.L. Effects of β -glucan obtained from the Chinese herb *Astragalus membranaceus* and lipopolysaccharide challenge on performance, immunological, adrenal, and somatotropic responses of weanling pigs. **Journal of Animal Science**, v.83, p.2775-2782, 2005.

MCORIST, S. Defining the full costs of endemic porcine proliferative enteropathy. **The Veterinary Journal**, n.170, p.8-9, 2005.

MELO, V.V.; DUARTE, I.P.; SOARES, A.Q. **Guia de antimicrobianos**. Coordenação de Farmácia – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, ed.1, p.57, 2012.

MENDES, C.B.S.; FONTES, D.O.; GUEDES, R.M.C.; SILVA, F.C.O.; SILVA, M.A.; OLIVEIRA, J.S.V.; FERNANDES, I.S.; FONTES, F.A.P.V. Suplementação de betaglucano a dietas de leitões de 21 a 60 dias de idade. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.62, n.3, p.696-705, 2010.

MIGLINO, M.A.; PEREIRA, F.T.V.; SANTOS, T.C; CARVALHO, A.F. Morfologia Placentária dos Suínos Domésticos - Revisão. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v.4, n.1, p.71, 2001.

MIGUEL, J.C.; RODRIGUEZ-ZAS, S.L.; PETTIGREW, J.E. Efficacy of a mannanoligosaccharide (Bio-Mos®) for improving nursery pig performance. **Journal of Swine Health and Production**, v.12, p.296–307, 2004.

MOREIRA, I.; MARCOS JÚNIOR, M.; FURLAN, A.C.; PATRICIO, V.M.I.; OLIVEIRA, G.C. Uso da levedura seca por “spray-dry” como fonte de proteína para suínos em

crescimento e terminação. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.31, n.2, p.962-969, 2002.

MORÉS, N.; AMARAL, A.L. **Patologias associadas ao desmame** In: X Congresso Nacional da Associação Brasileira de Veterinários Especialistas em Suínos. Porto Alegre, 2001. p.215-224.

MORÉS, N. **É possível produzir suínos sem o uso de antimicrobianos melhoradores de desempenho?** VI Congresso Latino-Americano de Nutrição Animal, Colégio Brasileiro de Nutrição Animal - CBNA, 2014.

MOWAT, A.M. The regulation of immune responses to dietary protein antigens. **Immunology Today**, v.8, n.3, 1987.

NETO, R.M.; PACKER, I.U.; MENTEN, J.F.; LAVORENTI, A. Efeito da raça, dieta, época e ordem de parição na concentração de imunoglobulina G no colostro de suínos. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Brasília, v.36, n.10, p.1295-1299, 2001.

PARHAM, P. **O Sistema Imune**, ed.3, Porto Alegre:ArtMed, 2011.

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

RAMOS, L.S.N.; LOPES, J.B.; SILVA, S.M.M.S.; SILVA, F.E.S.; RIBEIRO, M.N. Desempenho e histomorfometria intestinal de frangos de corte de 1 a 21 dias de idade recebendo melhoradores de crescimento. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.40, p.1738-1744, 2011.

ROOKE, J.A.; BLAND, I.M. The acquisition of passive immunity in the new-born piglet. **Livestock Production Science**, v.78, p.13-23, 2002.

SANGILD, P.T. Uptake of colostral immunoglobulins by the compromised newborn farm animal. **Acta Veterinaria Scandinavica**, suppl. 98, p. 105-122, 2003.

SANTOS, A.V.; FIALHO, E.T.; ZANGERÔNIMO, M.G.; CANTARELLI, V.S.; TEOFILLO, T.S.; MOLINO, J.P. Aditivos antibiótico, probiótico e prebiótico em rações para leitões desmamados precocemente. **Ciência Animal Brasileira**, v. 17, n. 1, p. 1-10, 2016.

SCANDOLERA, A. J.; THOMAZ, M.C.; KRONKA, R. N.; FRAGA, A. L.; BUDIÑO, F. E. L.; ROBLES-HUAYNATE, R. A.; RUIZ, U. S.; CRISTANI, J. Efeitos de fontes protéicas na dieta sobre morfologia intestinal e desenvolvimento pancreático de leitões recém-desmamados. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.34, n.6, p.2355-2368, 2005.

SILVA, L.P.; NÖRNBERG, J.L. Prebióticos na nutrição de não ruminantes. **Ciência Rural**, v.33, n.5, p.983-990, 2003.

SINKORA, M.; BUTLER, R. J. E. The ontogeny of the porcine immune system. **Developmental and Comparative Immunology**, v. 33, p.273–283, 2009.

SPEER, V.C. Studies on the passively acquired antibodies in the baby pig in relation to early weaning. 1957. 106. Tese - **Iowa State College**, 1957.

SPRING, P.; WENK, C.; DAWSON, K. A.; NEWMAN, K. E. The Effects of Dietary Mannan oligosaccharides on Cecal Parameters and the Concentrations of Enteric Bacteria in the Ceca of Salmonella-Challenged Broiler Chicks. **Poultry Science**, v.79, p.205-211, 2000.

TARAS, D.; VAHJEN, W.; SIMON, O. Probiotics in pigs — modulation of their intestinal distribution and of their impact on health and performance. **Livestock Science**, v.108, p. 229-231, 2007.

TIZARD, I.R. **Imunologia Veterinária**, ed.9, Rio de Janeiro: Elsevier, 2014, p.1217.

VASCONCELLOS, P.M.B. **Guia prático para o confinador**. São Paulo: Nobel, 1993, p.226. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=KR4dccRSHC4C&pg=PA129&dq=Guia+pr%C3%A1tico+para+o+confinador&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwjz87OU64nPAhWBD5AKHQKwC1QQ6AEIHjAA#v=onepage&q=Guia%20pr%C3%A1tico%20para%20o%20confinador&f=false>>. Acesso em 29 de Agosto de 2016.

VOLMAN, J.J.; RAMAKERS, J.D.; PLAT, J. Dietary modulation of immune function by β -glucans. **Physiology & Behavior**, v.94, p.276-284, 2008.

WAGSTROM, E.A.; YOON, K.; ZIMMERMAN, J.J. Immune components in porcine mammary secretions. **Viral Immunology**, v.13, p.383-397, 2000.

WILLIAMS, D.L. Overview of (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan immunobiology. **Mediators of Inflammation**, v.6, p.247-250, 1997.

WOOD, P. **Understanding Immunology**. ed2, Pearson Education Limited, 2006, 300p.

YEN, J.T. Anatomy of the digestive system and nutritional physiology. In: LEWIS, A.J.; SOUTHERN, L.L. **Swine Nutrition**. ed.2, New York: CRC Press, 2000, p.32-58.

ZANELLO, G.; MEURENS, F.; SERREAU, D.; CHEVALEYRE, C.; MELO, S.; BERRI, M.; D'INCA, R.; AUCLAIR, E.; SALMON, H. Effects of dietary yeast strains on immunoglobulin in colostrum and milk of sows. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.152, p.20-27, 2013.

ZANUTTO, C.A.; MOREIRA, I.; FURLAN, A.C.; SCAPINELLO, C.; MURAKAMI, A.E. Utilização da levedura de recuperação (*Saccharomyces sp.*), seca por rolo rotativo ou por *spray-dry*, na alimentação de leitões na fase inicial. **Acta Scientiarum**, v.21, p.705-710, 1999.

ZEKOVIC, D.B.; KWIATKOWSKI, S.; VRVIC, M.M.; JAKOVLJEVIC, D.; MORAN, C.A. Natural and modified (1→3)- β -D-glucans in health promotion and disease alleviation. **Critical Reviews in Biotechnology**, v.25, p.205–230, 2005.

ZHOU, T.X.; JUNG, J.H.; ZHANG, Z.F.; KIM, I.H. Effect of dietary β -glucan on growth performance, fecal microbial shedding and immunological responses after lipopolysaccharide challenge in weaned pigs. **Animal Feed Science and Technology**, v.179, p.85-92, 2013.

ZIMMERMAN, J.W.; LINDERMUTH, J.; FISH, P.A.; PALACE, G.P.; STEVENSON, T.T.; DEMONG, D.E. A novel carbohydrate-glycosphingolipid interaction between a β -(1–3)-glucan immunomodulator, PGG-glucan, and lactosylceramide of human leukocytes. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n.34, p. 22014–22020, 1998.

Effects of dietary beta-glucans, glucomannans and mannan oligosaccharides or chlorohydroxyquinoline on the performance, diarrhea, hematological parameters, organ weight and intestinal health of weanling pigs

ABSTRACT

This study proposes to evaluate the addition a prebiotic product based on beta-glucans (β -glucans), glucomannans, and mannan oligosaccharides (MOS), replacing antimicrobial growth promoters in diets for newly weaned piglets, on their performance, occurrence of diarrhea (OD), hematological parameters, organ morphometry, pH of the digestive content, and intestinal epithelium morphology. The experiment involved 120 piglets weaned at 21 days of age, with an initial weight of 6.32 ± 0.10 kg, which were allotted to five treatments in a completely randomized block design with six replicates and four piglets per experimental unit. The following treatments were: 0 - basal diet; 1000, 2000, or 3000mg/kg of a prebiotic; and ANT - basal diet with 120mg/kg chlorohydroxyquinoline. The inclusion of prebiotic levels in the diet caused a worsening ($P < 0.05$) in feed conversion (FC). Hematological analysis revealed that prebiotic levels in the diet provided a quadratic effect ($P < 0.05$) eosinophil count. The antimicrobial treatment provided a better FC ($P < 0.05$). Prebiotic levels elicited a quadratic response from villus density (VD) in the duodenum and, in the jejunum, VD decreased linearly ($P < 0.05$). The ANT treatment led to a lower VD ($P < 0.05$), in duodenum, compared with treatment 3000mg/kg. In the jejunum, VD increased ($P < 0.05$) in ANT when compared with 1000 and 3000mg/kg of prebiotic. Based on the present results, 3000 mg/kg of a prebiotic are not a viable alternative to performance-enhancing antimicrobials in the diet of piglets.

Keywords: additives; animal nutrition; prebiotic; *Saccharomyces cerevisiae*; swine.

1 INTRODUCTION

Antimicrobials are used in swine production to improve their performance and reduce mortality rates during the nursery phase, allowing the animals to express their maximum growth rate (Looft et al., 2012). Their use is mainly necessary in the post-weaning period, when early weaning - a practice commonly adopted on farms - becomes the most critical phase due to the stress caused to the piglets (Braz et al., 2011). However, because of the increasing restrictions to the use of antimicrobial growth promoters, there has been an intensification in studies evaluating alternative additives to reduce losses caused by the removal of antimicrobials from pig diets.

Beta-glucans (β -glucans), glucomannans, and mannan oligosaccharides (MOS) are prebiotics derived from the cell wall of the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. These carbohydrates are hardly digested by non-ruminants, as they resist enzyme degradation, reaching the intestines intact to exert their functions. Beta-glucans act mainly by stimulating the immune system, but they also have anti-inflammatory action (Brown et al., 2005). Glucomannans and mannan oligosaccharides, in turn, act as modulators of the intestinal microbiota by binding to linking sites of pathogenic bacteria that attach to enterocytes, in addition to reducing the renewal of intestinal mucosa, providing better animal performance (Albino et al., 2006; Springet al., 2000; Tester et al., 2017).

In an investigation conducted by Mendes et al. (2010), β -glucan inclusion in the diet of weaned piglets led to higher daily weight gains. Luna et al. (2015) studied the association between β -glucans and MOS and observed higher villi and deeper crypts in the duodenum and ileum and wider villi in the jejunum of weaned piglets. However,

few studies have examined the association between β -glucans, glucomannans, and MOS in diets for newly weaned piglets, and their results are rather inconclusive in terms of the best level to be included in the diet, the best method of obtaining the products, and the best period of use thereof.

Given the above-described scenario, the present study was developed to evaluate the effects of a prebiotic product based on beta-glucans (β -glucans), glucomannans, and mannan oligosaccharides (MOS), replacing a antimicrobial growth promoters (chlorohydroxyquinoline) in the diet of newly weaned piglets, on their production performance, occurrence of diarrhea (OD), hematological parameters, organ morphometry, pH of digestive content, and intestinal epithelium morphology.

2 MATERIALS AND METHODS

All procedures involving the animals were previously approved by the Ethics Committee of Animal Use (CEUA) of the Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), located in Marechal Cândido Rondon - PR, Brazil (approval no. 28/2016).

2.1 Animals and experimental design

Two experiments were carried out involving sixty 21-one-day-old piglets (6.32 ± 0.10 kg initial weight) each, totaling 120 piglets, which were evaluated over a 35-day period. The trial was conducted in a masonry nursery with natural ventilation, vertically opened glass windows, and ceiling lined with clay tiles. Piglets were housed in suspended metal cages (1.0 x 1.5 m), with each cage containing slatted plastic floors, nipple drinkers, semi-automatic feeders, and heating provided by a supplemental heat source.

A randomized complete block design was used in each of the two experiments, with three blocks and five treatments (the same in each experiment), totaling 15 experimental units per trial. Four animals were used in each experimental unit. During the entire experimental period, animal had free access to water and feed.

2.2 Composition of experimental diets and treatments

Throughout the experimental period, the animals received the following three diets: pre-starter I (1st to 7th days), pre-starter II (7th to 14th days), and starter (14th to 35th days), as recommended by NRC(2012). The centesimal composition of experimental diets as well as calculated nutritional values are described in Table 1. During the experiment, five treatments were tested: a negative control - basal diet without additive inclusion (0); a basal diet + increasing levels of a prebiotic product based on β -glucans, glucomannans, and MOS (1000, 2000, and 3000mg/kg); and a positive control - basal diet + 120 mg/kg chlorohydroxyquinoline (ANT).

The prebiotic used in the study is a commercial product and has a guaranteed minimum content of 420 g/kg glucomannans; 300 g/kg β -glucans and 120 g/kg MOS. According to information provided by the company, the components were extracted from the cell wall of the yeast *Saccharomyces cerevisiae*, originating from the sugarcane fermentation process, through enzymatic hydrolysis. The enzymatic blends were used in the hydrolysis process of the material, with temperature and pH adjusted. After hydrolysis, the components were dried in a spray dryer by selective atomization, to obtain a final microparticulate product.

2.3 Performance and occurrence of diarrhea

Average daily gain (ADG), average daily feed intake (ADFI), and feed conversion (FC) were determined after weighing the animals and quantifying the feed supplied and the leftover feed at the end of 35 days of experiment. Feed conversion was calculated as follows: $FC = ADFI/ADG$.

The occurrence of diarrhea was analyzed daily, in the morning period, prior to the cleaning of the nursery. Presence or absence of diarrhea (liquid feces on the floor and/or dirty anal region) was determined as the proportion of days the animals. At the end of the experiment, the percentage of days with occurrence of diarrhea was calculated for the period of one to 35 days of experimentation.

2.4 Hematological analyses

Blood samples (± 5 mL) were drawn on the 34th experimental day via anterior vena cava puncture from one animal per experimental unit. The chosen animal was that whose body weigh was nearest to the average weight of the animals in its respective cage (six animals per treatment).

Samples for the erythrocyte histogram and leukogram were transferred to sterilized tubes containing EDTA (1 mg/mL) that were identified, placed in a thermal box, and sent to the laboratory where they were subjected to an automated analysis process (BC-2800Vet Auto Hematology Analyzer, Mindray; Shenzhen, China). Circulating cells including both red (erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin concentration, total proteins, and platelets) and body defense cells (leukocytes, segmented neutrophils, eosinophils, lymphocytes, and monocytes) were quantified.

2.5 pH of digestive content and organ morphometry

On the 35th experimental day, the piglet chosen for blood collection was sacrificed (after a solid-feed deprivation period of 6 h) following humane slaughter methods (electronarcosis followed by exsanguination) for the harvest of intestinal organs, spleen, and intestinal tissue.

The relative weight of digestive organs (stomach, liver and gallbladder, small intestine and pancreas, cecum, and colon) and spleen were calculated as the proportion of each organ relative to the body weight of slaughtered animal. The pH of the contents of stomach, jejunum, ileum, cecum, and colon was measured using a portable pH meter (HI99163, Hanna Instruments; São Paulo - SP, Brazil) by inserting a unipolar electrode, adopting the methods described by Manzanilla et al. (2004).

2.6 Intestinal morphology

For the structural evaluation of the intestinal epithelium, 3-cm duodenum samples (extracted at 15 cm from the pyloric valve) and jejunum (extracted at 15 cm from the ileocecal junction) were harvested, flushed with physiological solution (0.9%), and fixed in 10% buffered formalin. Subsequently, samples were placed in individual histological cassettes, paraffin-embedded, microtomed in a semi-automatic rotation microtome (Leica RM2245, Leica Biosystems; São Paulo - SP, Brazil) and stained to mount the slides, as described by Gao, Zhao, & Gregersen (2000). Villus height (VH), villus width (VW), and crypt depth (CD) were measured using images generated by a digital light microscope (DM2500 M, Leica Microsystems Ltd.; São Paulo - SP, Brazil) equipped with a digital camera (DFC295, Leica Microsystems Ltd.; São Paulo - SP, Brazil), and the villus height/crypt depth ratio (VH/CD) was then calculated. Images were analyzed by the Leica Application Suite - LAS V.4.1 program under 200x magnification. Fifteen measurements of villi and respective crypts were taken per

sample. The villi were measured from the extremity closest to the intestinal lumen to the start of the crypt. The crypt was measured from the end of the villus to the end of the crypt cell layer.

After the collection of samples for structural analysis, samples of the same segments (duodenum and jejunum) of approximately 3 cm were harvested for ultrastructural analysis. Immediately the samples were washed in physiological solution (0.9%) and fixed in glutaraldehyde. These were processed according to the methodology proposed by Rigueira et al. (2013). After processing, the samples were observed in a scanning electron microscope (Quanta 250, FEI Company; Hillsboro, United States). Electromicrographs were digitally recorded, and the most representative ones were chosen for a visual analysis in xT Microscope Control software. The best images of each sample were chosen for a visual analysis of the villi. The number of villi was counted in distinct fields of each sample. Electron micrographs were obtained from five areas per sample for the estimation of villus density (number of villi/ μm^2). After checking the electromyography scale, the observation field was measured, the area was determined, and villus density per area was calculated (villus/905.216 μm^2).

2.7 Statistical analysis

The experimental trial consisted of two stages/experiment and the combined-analysis method was adopted. For this procedure to be possible, first we analyzed the experiments separately to determine whether the variances of the experimental errors in the different experiments were homogeneous. This assumption was tested by the F test, considering a 1% significance level. Once this assumption was met, the combined analysis of the following statistical model was applied: $Y_{ijk} = \mu + b_{k(j)} + \alpha_i + \tau_j$

+ γ_{ij} + ϵ_{ijk} , where Y_{ijk} = observation of treatment i ($i = 1, 2, 3, 4, 5$) in experiment j ($j = 1, 2$) in block k ($k = 1, 2, 3$); μ = constant; $b_{k(j)}$ = fixed effect of block k in experiment j ; α_i = fixed effect of treatment i ; τ_j = fixed effect of experiment j ; γ_{ij} = fixed effect of the interaction between treatment i and experiment j ; and ϵ = experimental error.

For the analysis of variance, the residues were tested for normality and homoscedasticity; when these were violated, a proper transformation was performed. In the cases when ANOVA was significant ($P < 0.05$), two contrast analyses were run to (1) compare treatment ANT with each of the other treatments by Dunnett's test; and to (2) analyze orthogonal polynomials considering treatments 0, 1000, 2000, and 3000 mg/kg β -glucans, glucomannans, and MOS. Dunnett's test was applied when the polynomial degree was greater than 2.

The significance level adopted was 5%, and all analyses were undertaken using R[®] software (2017).

3 RESULTS AND DISCUSSION

3.1 Performance and occurrence of diarrhea

No effect of treatments ($P > 0.05$) was observed on the variables average daily gain (ADG), average daily feed intake (ADFI), or occurrence of diarrhea (OD) (Table 2) during the analyzed period. However, the increasing dietary levels of β -glucans, glucomannans, and MOS led to a decline ($P < 0.05$) in feed conversion (FC). Piglets receiving the antimicrobial treatment had a better FC than those treated with 3000 mg/kg β -glucans, glucomannans, and MOS.

The data obtained in our study corroborate those published by Santos et al. (2003), who tested mannose at the levels of 200, 1000, and 2000 mg/kg in the diet of

newly weaned piglets and also did not observe any improvement in ADFI or ADG. Similarly, Santos et al. (2016) studied the inclusion of 2000 mg/kg of MOS in the diets of piglets in the nursery phase and also observed no improvements in ADG.

It is important to observe that β -glucans, glucomannans, and MOS are non-amylose polysaccharides constituted by non-digestive carbohydrates in their cell wall. Therefore, according to Conte et al. (2003), a high level of these components in the diet may increase viscosity in the intestinal medium, compromising efficient digestion and absorption of the nutrients present in the diet and consequently worsening the animal performance.

However, some studies have shown positive results when piglets had their diet supplemented with prebiotics. Utiyama et al. (2006) observed improved weight gain and a higher daily feed intake in piglets fed mannan oligosaccharides in the first fourteen days post-weaning.

The FC of the animals in the current experiment declined linearly as the levels of additive in the diet were increased. Moreover, the piglets receiving 120 mg/kg chlorohydroxyquinoline showed a better FC compared with those receiving 3000 mg/kg β -glucans, glucomannans, and MOS. These results corroborate those reported by Oliveira et al. (2017), who found better feed conversion ratios in piglets fed an antimicrobial agent (colistin sulfate) compared with piglets that received chito-oligosaccharides. According to Miguel, Rodriguez-Zas, & Pettigrew (2004) and Mendes et al. (2010), the varying results found across different experiments using prebiotics may be attributed to the environments where the piglets are housed, since animals may be subject to a greater challenge than those reared in different facilities (sanitary conditions); to the quality of the ingredients in the feed offered to them during the

experimental period; the duration of experiments; the different inclusion levels of the prebiotic in the diet; and the number of piglets used in the studies.

Because the additives tested here are natural products, there may be alterations in their composition, leading to losses in their effectiveness. Such alterations are related to the location where the raw material was acquired and the extraction method, which may explain the different results found in the literature regarding the inclusion of β -glucans, glucomannans, and MOS in piglet diets. Brown & Gordon (2003) and Volman, Ramakers, & Plat (2008) evaluated different extraction methods (rotary-drum drying and spray-drying) for obtaining β -glucans, glucomannans, and MOS and concluded that the technique employed may determine a higher or lower effectiveness of these additives when added to animal diets.

With respect to the occurrence of diarrhea, the treatments including prebiotic levels, in the present study, were analogous to control treatments. This finding corroborates those published by Utiyama et al.(2006), who studied the effects of antimicrobials, probiotics, prebiotics, and plant extracts; Budiño, Castro Júnior, & Otsuk(2010), who investigated the inclusion of fructooligosaccharide levels; and Assis et al. (2014) and Luna et al. (2015), who evaluated β -glucans, MOS, and antimicrobials as additives in the diet of newly weaned piglets.

Thi Tuoi et al. (2016), on the other hand, detected a lower occurrence of diarrhea in animals receiving a mixture of β -glucans and MOS compared with animals on the negative-control group. Silva et al. (2012) and Zhao, Jung, &Kim (2012) also reported a lower incidence of diarrhea in piglets fed MOS compared with negative-control animals. The authors attribute the lower occurrence of diarrhea in the MOS-fed animals to a possible reduction of enterotoxigenic bacteria in the gastrointestinal tract

resulting from the modulation of the intestinal microbiota, with suppressed colonization and proliferation of pathogenic bacteria.

3.2 Hematological analyses

The treatments had no significant effect ($P > 0.05$) on any of the variables analyzed in the CBC. The general leukogram also showed no significant effects; however, the specific leukogram indicated that the increasing prebiotic levels in the diet provided a quadratic effect ($P < 0.05$) in eosinophil count, whose minimum point ($65,76 \text{ cel/mm}^3$) was observed at the estimated prebiotic level of 1451 mg/kg. (Table 3).

Santos et al. (2016) also observed an increase in eosinophils at 14 days of experiment (22 days of age) in piglets receiving diets with 2000 mg/kg MOS, as compared with the other treatments. The opposite result was reported by Robles-Huaynate et al. (2014), who found a reduced eosinophil count in the blood of piglets fed 200 mg/kg probiotic (pool of bacteria and the yeast *Saccharomyces cerevisiae*) at 7, 14, 21, and 28 post-weaning, compared with day zero.

An increase in eosinophil count may stem from a number of factors; e.g. natural exposure to antigens, in the naturally contaminated environment, or even a reaction to feeding (Santos et al., 2016). However, the obtained values being within the normal range for the swine species (Eze et al., 2010; Saleh et al., 2015).

3.3 Organ morphometry and pH of digestive content

The organ morphometry revealed that animals receiving the antimicrobial treatment at 1000 and 3000mg/kg had a higher ($P \leq 0.01$) relative weight of spleen when compared with those on the negative-control treatment. No significant differences were found ($P > 0.05$) in the pH of the digestive content (Table 4).

Contrasting with the present findings, Santos et al.(2003) and Sant'ana et al. (2017) did not observe significant differences in the weight of organs when piglets fed diets with different MOS inclusion levels. The heavier spleen weight in piglets receiving 1000 and 3000 mg/kg β -glucans, glucomannans, and MOS compared to that observed in the negative-control treatment may be associated with a greater stimulus of the immune system. These results may be associated with the prebiotic components and composition, which are known to be powerful activators whose mechanism of action involves recognizing it as an invasive molecule and triggering a stimulus from the immune system in response to its presence (Chen & Seviour, 2007; Wang et al. 2011).

There were no significant differences between the treatments for the pH of the digestive content. Santos et al. (2010) studied the levels of 2500, 5000, and 7500 mg/kg MOS in the diet of newly weaned piglets and did not observe influences on the pH of stomach, small intestine, and cecum. Corassa, Lopes, & Bellaver (2012) investigated 2000 and 4000mg/kg MOS in the diet of weaned piglets and also did not see differences between the treatments for the pH of the contents of stomach and duodenum.

By contrast, Oliveira et al. (2017), examined the inclusion of chito-oligosaccharide, colistin or lincomycin in piglet diets and concluded that the group of animals receiving 100 mg/kg chito-oligosaccharide showed the lowest duodenum pH values. Spring et al. (2000) suggested that MOS acted upon the enterotoxigenic bacteria with its adsorption rendering the medium suitable for the development of beneficial bacteria (lactobacilli and bifidobacteria), which reduce the pH of the medium, inhibiting the development of pathogenic bacteria. Nevertheless, in the present study, the additives did not influence the pH in the content of digestive organs.

3.4 Intestinal morphology

A quadratic effect ($P < 0.01$) of the levels of β -glucans, glucomannans, and MOS was observed on crypt depth in the jejunum, whose maximum point (105.89 μm) was attained at the estimated prebiotic level of 1614 mg/kg. Treatment ANT led to a higher crypt depth ($P < 0.05$) compared with the negative-control and 3000 mg/kg prebiotic treatments. The β -glucans, glucomannans, and MOS levels also elicited a quadratic response from villus density in the duodenum, whose minimum (30.46 villi/area) was recorded at the estimated level of 1450 mg/kg. Treatment ANT provided a lower density ($P < 0.05$) than the treatment containing 3000 mg/kg prebiotic. By contrast, in the jejunum, villus density decreased linearly ($P < 0.01$) as the levels of β -glucans, glucomannans, and MOS in the diet were increased. Treatment ANT provided a higher density ($P < 0.05$) than prebiotic treatments 1000 and 3000 mg/kg (Table 5). No effect of treatments ($P > 0.05$) was detected for the other analyzed variables.

The present data corroborate the findings of Santos et al. (2010), who investigated the antimicrobial neomycin and different levels of MOS, and Assis et al. (2014), who tested the addition of β -glucans + MOS and the antimicrobial colistin sulfate. Both authors added these products to the diets of newly weaned piglets and neither of them observed differences in VH or VH/CD in the duodenum, jejunum, and ileum. However, Andrade et al. (2011) reported a linear decrease in CD after using nucleotides (a product obtained from the hydrolysis of the yeast *Saccharomyces cerevisiae*) in piglet diets.

Our results indicate that the animals that received 3000 mg/kg β -glucans, glucomannans, and MOS had a lower crypt depth when compared with the piglets in antimicrobial group ANT. Significant differences were also found by Luna et al. (2015),

who studied the inclusion of β -glucans and MOS in piglet diets and obtained better results for VH and CD in the duodenum and ileum and wider villi in the jejunum.

The ultrastructural analysis (Figures 1 and 2) showed that, in the duodenum segment, the treatment with 3000 mg/kg β -glucans, glucomannans, and MOS provided the largest number of villi per area as compared with the positive-control treatment (chlorohydroxyquinoline). Maintaining an adequate density of mature and intact villi is essential for increasing the surface contact with the digesta, making nutrient digestion and absorption more efficient (Boleli, Maiorka & Macari, 2002).

In the jejunum, the region of greatest nutrient digestion and absorption, positive control treatment provided the best results for villus density. Unlike the duodenum results, the highest level of inclusion of β -glucans, glucomannans, and MOS (3000 mg/kg) led to a lower count of villi per area as compared with the other studied levels. Also in this segment, the antimicrobial positively influenced the intestinal health of the piglets, providing a higher villus density and numerically reducing CD in this segment. Chlorohydroxyquinoline might have led to decreased cell desquamation in the villi and mitosis in crypt cells, which, coupled with the larger quantity of villi in that region, improved the utilization of dietary nutrients. This result was confirmed by the better FC obtained by the animals receiving diets with this antimicrobial.

4 CONCLUSION

Based on our results, it can be concluded that chlorohydroxyquinoline positively influenced the villus density in the piglets' jejunum, the region of greatest nutrient digestion and absorption.

Among the tested levels of β -glucans, glucomannans, and mannan oligosaccharides, 3000 mg/kg led to the lowest villus density in the jejunum, but the

opposite result was found in the duodenum. This treatment also had a negative impact on eosinophil count, possibly because of an allergic or inflammatory response in the animals, besides worsening their feed conversion. Therefore, elevated levels of this prebiotic are not a viable alternative to performance-enhancing antimicrobials in the diet of newly weaned piglets.

5 REFERENCES

- Albino, L.F.T., Feres, F.A., Dionizio, M.A., Rostagno, H.S., Vargas Junior, J.G., Carvalho, D.C.O., Gomes, P.C., Costa, C.H.R., 2006. Use of mannaoligosaccharid based prebiotic in the broiler diets. R. Bras. Zootec. 35, 742-749.doi: 10.1590/S1516-35982006000300015
- Andrade, C., Almeida, V.V., Costa, L.B., Berenchtein, B., Mourão, G.B., Miyada, V.S., 2011. Hydrolyzed yeast as source of nucleotides for weanling pigs. R. Bras. Zootec. 40, 788-796.doi: 10.1590/S1516-35982011000400012
- Assis, S.D., Luna, U.V., Caramori Junior, J.G., Correa, G.S.S., Correa, A.B., Brusamarelo, E., 2014. Performance and morpho-intestinal characteristics of weaned gilts fed diets containing combinations with mannan oligosaccharides. Arch. Vet. Sci. 19,33-41.
- Boleli, I.C., Maiorka, A., Macari, M., 2002. estrutura funcional do trato digestório. In: Macari, M., Furlan, R.L., Gonzales, E. Fisiologia aviária aplicada a frangos de corte. Funep, Jaboticabal, pp.75-96.
- Braz, D.B., Costa, L.B., Berenchtein, B., Tse, M.L.P., Almeida, V.V., Miyada, V.S., 2011. Acidifiers as alternatives to antimicrobial growth promoter of weanling pigs. Arch. Zootec.60, 745-756. doi: 10.4321/S0004-05922011000300062

- Brown, G. D., Gordon, S., 2003. Fungal β -glucans and mammalian immunity. *Immunity*. 19, 311–315. doi: 10.1016/S1074-7613(03)00233-4
- Budiño, F.E.L., Castro Júnior, F.G., Otsuk, I.P., 2010. Fructooligosaccharide addition in diets for weaned pigs: performance, diarrhea incidence and metabolism. *R. Bras. Zootec.* 39, 2187-2193. doi: 10.1590/S1516-35982010001000013
- Chen, J., Seviour, R. 2007. Medicinal importance of fungal β -(1→3), (1→6)-glucans. *Mycol. Res.* 3,635-652. doi: 10.1016/j.mycres.2007.02.011
- Conte, A.J., Teixeira, A.S., Fialho, E.T., Schoulten, N.A.; Bertechini, A.G., 2003. Effect of phytase and xylanase on the performance and bone characteristics of broiler chicks fed diets with rice bran. *R. Bras. Zootec.* 32, 1147-1156. doi: 10.1590/S1516-35982003000500015
- Corassa, A., Lopes, D.C., Bellaver, C., 2012. Mannan oligosaccharides, organic acids and probiotics for piglets from 21 to 49 days of age. *Arch. Zootec.* 61,467-476. doi: 10.4321/S0004-05922012000300015
- Eze, J. I., Onunkwo, J. I., Shoyinka, S. V. O., Chah, F. K., Ngene, A. A., Okolinta, N., Nwanta, J. A., Onyenwe, I. W. Haematological profiles of pigs raised under intensive management system in south-eastern Nigeria. 2010. *Nig. Vet. J.* 31, 115-123.
- Gao, C., Zhao, J., Gregersen, H., 2000. Histomorphometry and strain distribution in pig duodenum with reference to zero-stress state. *Dig. Dis. Sci.* 45, 1500-1508.
- Loft, T, Johnson, T.A., Allen, H.K., Bayles, D.O., Alt, D P., Stedfeld, R.D., Sul, W.J., Stedfeld, T. M., Chai, B., Cole, J.R., Hashsham, S.A., Tiedje, J.M., Stanton, T.B., 2012. In-feed antibiotic effects on the swine intestinal microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 109, 1691–1696. doi: 10.1073/pnas.1120238109

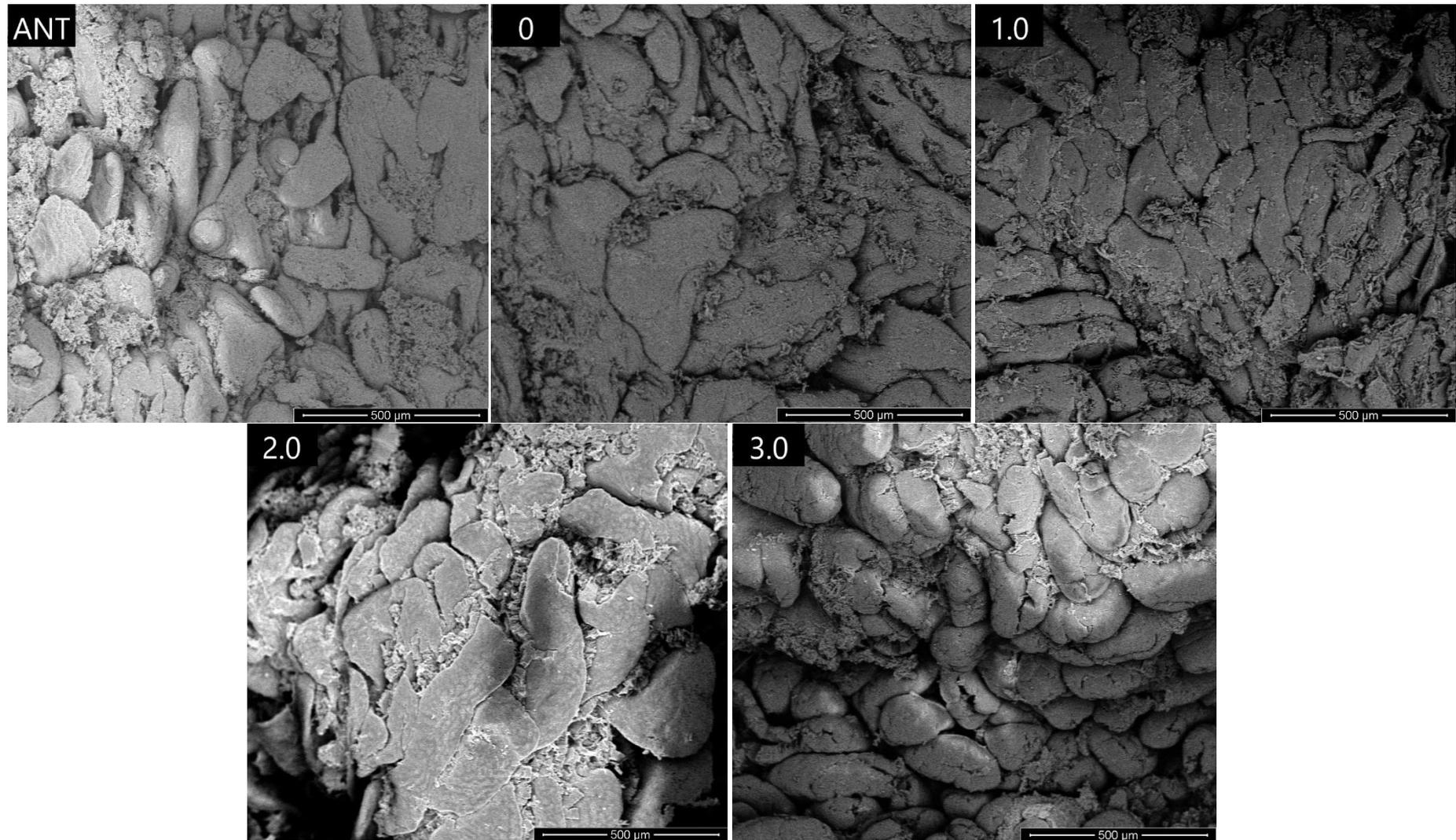
- Luna, U.V., Caramori Júnior, J.G., Corrêa, G.S.S., Kiefer, C., Souza, M.A., Vieites, F.M., Cruz, R.A.S, Assis, S.D., 2015. Mannan oligosaccharides and β -glucan in diets for weaned piglets. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 67, 591-599. doi: 10.1590/1678-7146
- Manzanilla, E.G., Perez, J.F., Martin, M., Kamel, C., Baucells, F., Gasa, J., 2004. Effect of plant extracts and formic acid on the intestinal equilibrium of early-weaned pigs. *J. Anim. Sci.* 82, 3210-3218. doi: 10.2527/2004.82113210x
- Mendes, C.B.S., Fontes, D.O. Guedes, R.M.C. Silva, F.C.O. Silva, M.A. Oliveira, J.S.V. Fernandes, I.S. Fontes, F.A.P.V., 2010. Beta-gluconsuplementacion in diets for piglets from 21 to 60 days of age. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 62, 696-705. doi: 10.1590/S0102-09352010000300026
- Miguel, J.C., Rodriguez-Zas, S.L., Pettigrew, J.E., 2004. Efficacy of a mannanoligosaccharide (Bio-Mos®) for improving nursery pig performance. *J Swine Health Prod*, 12, 296–307.
- NRC, 2012. *Nutrient Requirements of Swine: Eleventh Revised Edition*. National Academy Press, Washington D.C, USA.
- Oliveira, E.R., Silva, C.A., Castro-Gómez, R.J.H., Lozano, A.P., Gavioli, D.F., Fietzen, J., Silva, E.O., Novais, A.K., Frederico, G., Pereira Júnior, M., 2017. Chito-oligosaccharide as growth promoter replacement for weaned piglets: performance, morphometry, and immune system. *Semin: Cien. Agrar.*, 38, 3253-3270. doi: 10.5433/1679-0359.2017v38n5p3253
- R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2017. URL <http://www.R-project.org>.

- Rigueira, L.C.M, Thomaz, M.C., Rigueira, D.C.M., Pascoal, L.A.F., Amorim, A.B., Budiño, F.E.L., 2013. Effect of plasma and / or yeast extract on performance and intestinal morphology of piglets from 7 to 63 days of age. *R. Bras. Zootec.* 42, 496-503. doi: 10.1590/S1516-35982013000700006
- Robles-Huaynate, R. A., Thomaz, M.C., Santana, A.E., Masson, G.C.I.H., Amorim, A.B., Silva, S.Z., Ruiz, U.S., Watanabe, P.H., Budiño, F.E.L., 2014. Probiotic in swine diets on the blood parameters and rations digestibility. *Semin: Cien. Agrar.* 35, 1627-1636. doi: 10.5433/1679-0359.2014v35n3p1627
- Saleh, M.A.D., Amorim, A.B., Grecco, H.A.T., Berto, D.A., Padovani, C.R., Orsi, R.O., Tse, M.L.P., 2015. Effects of β -(1 \rightarrow 3,1 \rightarrow 6)-D-glucan and density of diets on the blood profiles of immunologically challenged weaned piglets. *Int. J. Biol. Macromol.* 80, 659–667. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.07.024
- Sant'ana, D.S., Magalhães, Marcos L., Magalhães, C.F., Antunes, R.C., Oliveira, M.T., Mundim, A.V., Freitas, P.F.A., 2017. Effects of yeast addition (*Saccharomyces cerevisiae*) in the feed of weaned piglets. *Investigação.* 16, 16-21.
- Santos, A.V., Fialho, E.T., Zangerônimo, M.G., Cantarelli, V.S., Teofilo, T.S., Molino, J.P., 2016. Additive antibiotic, probiotic and prebiotic for early weaned piglets. *Cienc. Anim. Bras.* 17, 1-10. doi: 10.1590/1089-6891v17i114934
- Santos, V.M., Thomaz, M.C., Pascoal, L.A.F., Ruiz, U.S., Watanabe, P.H., Huaynate, R.A.R., Silva, S.Z., Faria, H.G., 2010. Digestibility, performance and morphophysiological characteristics of the digestive tract of weaned piglets under diets with mannanoligosaccharides. *Pesq. Agropec. Bras.* 10, 99-105. doi:10.1590/S0100-204X2010000100013
- Santos, W.G., Filgueiras, E.P., Bertechini, A.G., Fialho, E.T., Lima, J.A.F., Brito, M.A.V.P., 2003. Mannose in piglets feeding in the nursery phase: (performance,

- pH of the gastrointestinal and weight of the organ). *Ciênc. agrotec.* 27, 696-702. doi:10.1590/S1413-70542003000300027
- Silva, S.Z., Thomaz, M.C., Watanabe, P.H., Robles Huaynate, R.A., Ruiz, U.S., Pascoal, L.A.F., Santos, V.M., Masson, G.C.I.H., 2012. Mannan oligosaccharide in diets for weaning pigs. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* 49,102-110.
- Spring, P., Wenk, C., Dawson, K. A., Newman, K. E., 2000. The effects of dietary mannan oligosaccharides on cecal parameters and the concentrations of enteric bacteria in the ceca of Salmonella-challenged broiler chicks. *Poult. Sci.* 79, 205-211. doi: 10.1093/ps/79.2.205
- Tester, R., Al-Ghazzewi, F. 2017. Glucomannans and nutrition. *Food Hydrocoll.*, 68, 246-254. doi: 10.1016/j.foodhyd.2016.05.017
- ThiTuoi, P., Assavacheep, P., Angkanaporn, K., Assavacheep, A. 2016. Effects of β -glucan and mannan-oligosaccharide supplementation on growth performance, fecal bacterial population, and immune responses of weaned pigs. *Thai J Vet Med.* 46, 589-599.
- Tizard, I.R., 2014, *Imunologia Veterinária*, ed.9, Elsevier, Rio de Janeiro.
- Utiyama, C.E., Oetting, L.L., Giani, P.A., Ruiz, U.S., Miyada, V.S. 2006. Effects of antimicrobials, prebiotics, probiotics and herbal extracts on intestinal microbiology, diarrhea incidence and performance of weanling pigs. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 35, 2359- 2367. doi: 10.1590/S1516-35982006000800023
- Volman, J.J., Ramakers, J.D., Plat, J., 2008. Dietary modulation of immune function by β -glucans. *Physiol. Behav.* 94, 276-284. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.11.045
- Wang, M., Chen, Y., Zhang, Y., Zhang, L., Lu, X., Chen, Z. 2011. Mannan-binding lectin directly interacts with Toll-like receptor 4 and suppresses

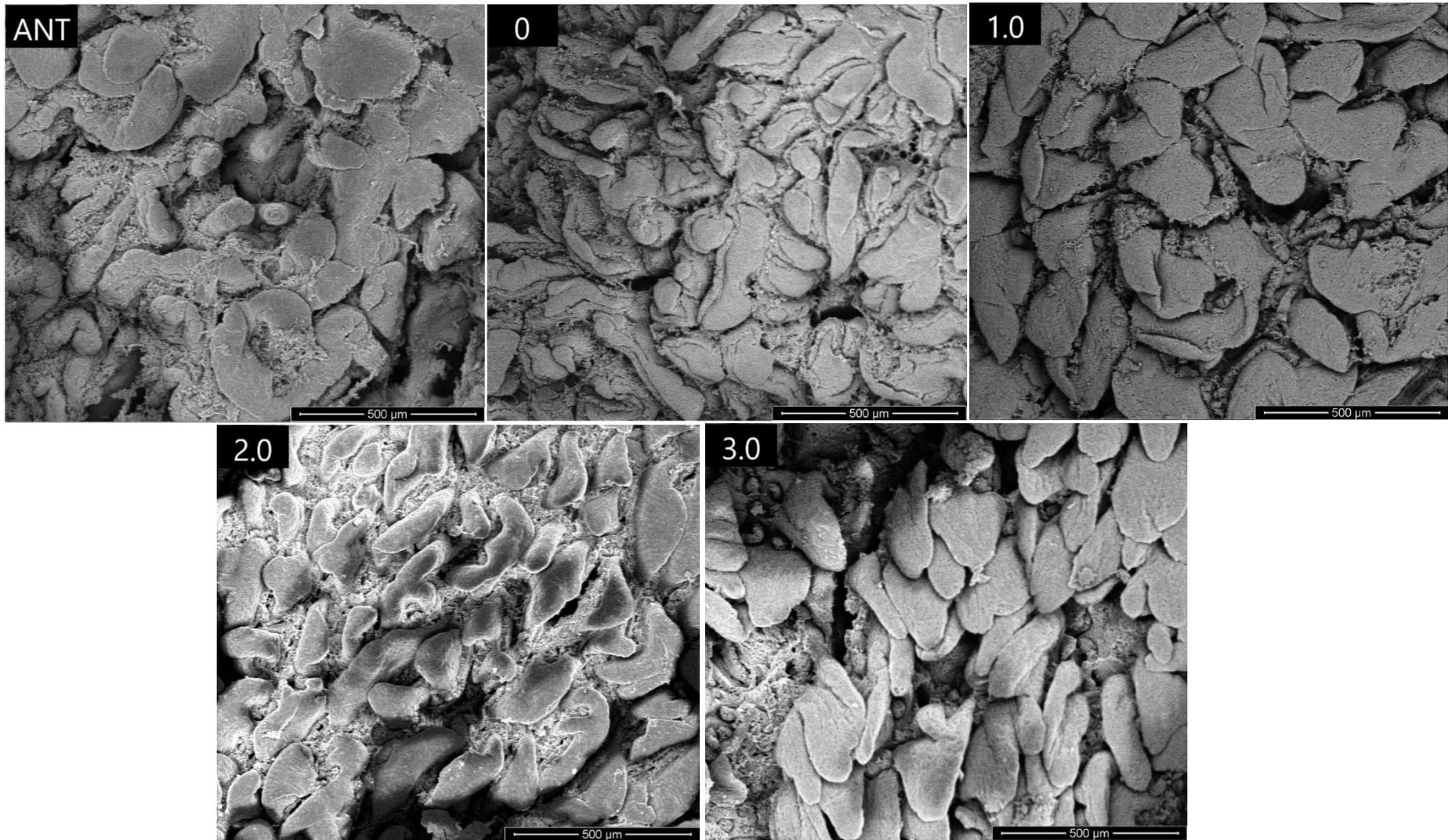
lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokine secretion from THP-1 cells.
Cell. Mol. Immunol. 8,265-275.doi: 10.1038/cmi.2011.1

Zhao, P.Y., Jung, J.H., Kim, I.H., 2012. Effect of mannanoligosaccharides and fructan on growth performance, nutrient digestibility, blood profile, and diarrhea score in weanling pigs. J. Anim. Sci. 90, 833–839.doi:10.2527/jas.2011-3921



¹ANT = antimicrobial (120 mg/kg chlorohydroxyquinoline); 0, 1000, 2000, or 3000 mg/kg β -glucans, glucomannans and MOS.

Figure 1. Electromicrographs of the duodenal mucosa of piglets at 35 days of experiment¹



¹ANT = antimicrobial (120 mg/kg chlorohydroxyquinoline); 0, 1000, 2000, or 3000 mg/kg β -glucans, glucomannans and MOS.

Figure 2. Electromicrographs of the jejunal mucosa of piglets at 35 days of experiment¹.

Table 1. Centesimal composition and calculated values of diets provided to the animals in the experimental period

Item	Pre-starter I (1-7 days)	Pre-starter II (7-14 days)	Starter (14-35 days)
Ingredient (%)			
Grain corn 7.88%	43.46	49.78	60.52
Soybean meal 45.22%	20.24	21.00	24.94
Whey powder	11.18	6.27	-
Micronized soy	8.00	6.00	4.00
Skim milk powder	6.00	5.00	-
Sugar	4.00	4.00	2.00
Fish meal 54%	3.00	3.00	3.00
Dicalcium phosphate	0.85	0.79	0.78
Soybean oil	0.80	1.82	2.50
Common salt	0.60	0.58	0.56
Limestone	0.60	0.63	0.64
L-lysine.HCL	0.44	0.42	0.44
DL-methionine	0.28	0.23	0.18
L-threonine	0.23	0.19	0.16
L-tryptophan	0.05	0.03	0.02
L-valine	0.02	0.01	0.01
Vitamin premix ¹	0.15	0.15	0.15
Mineral premix ²	0.10	0.10	0.10
Calculated values			
Metabolizable energy, Mcal/kg	3.37	3.40	3.38
Crude protein, %	21.55	20.56	19.92
Calcium, %	0.85	0.80	0.70
Available phosphorus, %	0.45	0.40	0.33
Lactose, %	11.00	7.00	-
Digestible lysine, %	1.45	1.35	1.25
Digestible methionine, %	0.79	0.74	0.69
Digestible threonine, %	0.85	0.79	0.74
Digestible tryptophan, %	0.24	0.22	0.20
Digestible valine, %	0.92	0.86	0.79

¹Quantities per kg of feed: folicacid, 2.10 mg; pantothenicacid, 72 mg; biotin, 0.42 mg; ethoxyquin, 0.25 mg; niacin, 180 mg; vitamin A, 36000 IU; thiamin, 6 mg; vitamin B 12, 90 mg; riboflavin, 25,20 g; vitamin B6; 12 mg; vitamin D, 7500 IU; vitamin E, 150 IU; vitamin K, 12 mg.

²Quantities per kg of feed: copper, 9.97 mg; selenium, 1.20 mg; iron, 96 mg; iodine, 1.20 mg; manganese, 59.88 mg; zinc, 150 mg.

Table 2. Body weight (BW), average daily gain (ADG), average daily feed intake (ADFI), feed conversion (FC), and occurrence of diarrhea (OD) of piglets at 35 days of experiment

Item	Treatment ¹					SEM ²	<i>P</i> -value*
	ANT	0	1000	2000	3000		
Initial BW, kg	6.35	6.35	6.35	6.35	6.35	-	-
Final BW, kg	18.00	19.00	19.00	18.50	19.00	0,919	0.99
ADG (kg)	0.35	0.35	0.35	0.36	0.37	0.019	0.98
ADFI (kg)	0.46	0.50	0.50	0.49	0.54	0.024	0.19
FC ³	1.50	1.50	1.60	1.65	1.70 [†]	0.042	0.05
OD (%)	28.50	27.50	27.00	34.00	25.00	4.759	0.71

¹ANT = antimicrobial (120 mg/kg chlorohydroxyquinoline); 0 (negative control); 1000, 2000, or 3000 mg/kg β -glucans, glucomannans and MOS.

²SEM = standard error of the mean.

³Linear effect ($P < 0.05$) of the dietary β -glucans, glucomannans and MOS levels in the diet on the feed conversion ($y = 1.5488 + 0.000049533x$, $r^2 = 0.9627$)

[†]Differs from the antimicrobial treatment by Dunnett's test ($P < 0.05$).

**P*-value from analysis of variance.

Table 3. Effects of the diets on hematological parameters of piglets at 35 days of experiment

Item	Treatment ¹					SEM ²	P-value*
	ANT	0	1000	2000	3000		
<i>Blood count</i>							
Erythrocytes (millions/mm ³)	6.16	5.80	5.94	6.16	6.12	0.202	0.46
Hemoglobin (g/dL)	11.26	10.53	10.78	10.95	10.96	0.292	0.48
Hematocrit (%)	36.76	35.10	35.33	35.00	36.50	1.08	0.41
VCM (fL)	59.69	60.36	59.60	57.03	59.64	0.99	0.13
CHCM (%)	30.70	30.04	30.54	31.38	30.04	0.52	0.14
Total proteins (g/dL)	5.90	6.03	5.80	5.66	6.13	0.22	0.10
Platelets (1,000/mm ³)	495167	473667	549667	509500	525667	38167	0.66
<i>Leukogram (cel/mm³)</i>							
Leukocytes	17933	18373	17350	15933	21233	1370.42	0.12
Segmented neutrophils	6377	7457	6980	7856	9827	1023.60	0.17
Eosinophils ²	115	279	107	220	564	108.46	0.04
Lymphocytes	10802	10182	9733	7116	10044	1620.92	0.55
Monocytes	480	455	363	719	730	148.37	0.31

¹ANT = antimicrobial (120 mg/kg chlorohydroxyquinoline); 0 (negative control); 1000, 2000, or 3000 mg/kg β -glucans, glucomannans and MOS.

²SEM = standard error of the mean.

³Quadratic effect (P<0.05) of the dietary β -glucans, glucomannans and MOS levels in the diet on the eosinophils ($y = 0,0001x^2 - 0,2902x + 276,3$; $r^2 = 0,0,9987$)

*P-value from analysis of variance.

Table 4. Effects of the diets on relative weights (percentage of body weight) and pH of the digestive tract content of piglets at 35 days of experiment

Item	Treatment ¹					SEM ²	P-value*
	ANT	0	1000	2000	3000		
<i>Relative organ weights (%)</i>							
Stomach	1.50	1.25	1.20	1.35	1.20	0.170	0.67
Small intestine + pancreas	6.65	5.25	6.60	6.05	5.25	0.483	0.14
Cecum	0.93	0.80	0.93	1.04	0.70	0.118	0.27
Colon	2.85	2.90	3.20	2.00	2.75	0.363	0.21
Liver + gall bladder	3.15	3.00	2.95	3.00	3.05	0.149	0.89
Spleen	0.24 [†]	0.19	0.25 [†]	0.21	0.24 [†]	0.014	0.01
<i>pH</i>							
Stomach	3.60	3.60	3.65	3.65	3.30	0.168	0.16
Jejunum	6.45	6.50	5.90	6.60	6.45	0.219	0.32
Ileum	6.00	6.45	6.10	6.05	6.45	0.297	0.79
Cecum	5.60	5.80	5.55	5.70	6.00	0.140	0.38
Colon	6.10	6.05	5.95	5.95	6.30	0.137	0.32

¹ANT = antimicrobial (0.12 gkg⁻¹chlorohydroxyquinoline); 0 (negative control); 1.0, 2.0, or 3.0 gkg⁻¹β-glucans, glucomannans and MOS.

²SEM = standard error of the mean.

[†]Differs from the negative control (0) by Dunnett's test (P<0.01).

*P-value from analysis of variance.

Table 5. Effects of the diets on villus height (VH, μm), crypt depth (CP, μm), villus height/crypt, depth ratio (VH/CD), villus width (VW), and villi density (VD) of piglets at 35 days of experiment

Item	Treatment ¹					SEM ²	P-value*
	ANT	0	1000	2000	3000		
<i>Duodenum</i>							
VC (μm)	270	229	309	316	253	25.34	0.12
CP (μm) ³	111	88 [†]	102	105	90 [†]	4.850	0.01
VH/CD	2.55	2.90	3.25	3.30	2.95	0.280	0.43
VW (μm)	140	143	151	143	155	8.650	0.75
VD ⁴	32.00	38.77	38.22	25.88	45.77 [†]	2.192	0.01
<i>Jejunum</i>							
VC (μm)	240	289	261	236	242	23.95	0.51
CP (μm)	68	81	80	82	67	8.310	0.52
VH/CD	4.00	4.05	3.80	3.10	4.30	0.310	0.14
VW (μm)	105	138	117	123	116	9.980	0.26
VD ⁵	54.44	49.55	43.77 [†]	47.11	32.88 [†]	4.020	0.01

¹ANT = antimicrobial (0.12 gkg⁻¹chlorohydroxyquinoline); 0 (negative control); 1.0, 2.0, or 3.0 gkg⁻¹ β -glucans, glucomannans and MOS.

²SEM = standard error of the mean.

³Quadratic effect (P<0.01) of the dietary β -glucans, glucomannans and MOS levels in the diet on the duodenal crypt depth ($y = 0,00007x^2 - 0,023x + 87,14$; $r^2 = 0,9928$)

⁴Quadratic effect (P<0.01) of the dietary β -glucans, glucomannans and MOS levels in the diet on the duodenal villus density ($y = 0,000005x^2 - 0,0145x + 40,971$; $r^2 = 0,5276$)

⁵Linear effect (P<0.01) of the dietary β -glucans, glucomannans and MOS levels in the diet on the jejunal villus density ($y = -0,0047x + 50,328$; $r^2 = 0,6707$)

[†]Differs from the antimicrobial treatment by Dunnett's test (P<0.01).

*P-value from analysis of variance.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**, ed.6, Rio de Janeiro: Elsevier, 2008, 564p.

AHMED,S.A.; SCHURIG,G.G. Antígenos e Imunidade Inata. In: KLEIN,B.G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária**. ed.5, Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p.569-577.

ALBINO, L.F.T.; FERES, F.A.; DIONIZIO, M.A.; ROSTAGNO, H.S.; VARGAS JUNIOR, J.G.; CARVALHO, D.C.O.; GOMES, P.C.; COSTA, C.H.R. Uso de prebióticos à base de mananligossacarídeo em rações para frangos de corte. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.35, p.742-749, 2006.

ANDRADE, C.; ALMEIDA, V.V.; COSTA, L.B.; BERENCHTEIN, B.; MOURÃO, G.B.; MIYADA, V.S. Levedura hidrolisada como fonte de nucleotídeos para leitões recém desmamados. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.40, n.4, p. 788-796, 2011.

ASSIS, S.D.; LUNA, U.V.; CARAMORI JUNIOR, J.G.; CORREA, G.S.S.; CORREA, A.B.; BRUSAMARELO, E. Desempenho e características morfo-intestinais de leitões desmamados alimentadas com dietas contendo associações de mananligossacarídeos. **Archives of Veterinary Science**, v.19, p.33-41, 2014.

BAILEY, M.; HAVERSON, K.; INMAM, C.; HARRIS, C.; JONES, P.; CORFIELD, G.; MILLER, B.; STOKES, C. The influence of environment on development of the mucosal immune system. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.108, p.189-198, 2005.

BARROCA, C.C. **Aditivos em dietas para leitões de 21 a 49 dias de idade**. 2011.64p. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2011.

BAŞAR, N.;UZUN, L.; GUNER, A.; DENIZLI, A. Lysozyme purification with dye-affinity beads under magnetic field. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.41, p.234-242, 2007.

BASSAN, J.D.L.; FLÔRES, M.L.; ANTONIAZZI, T.; BIANCHI, E.; KUTTEL, J.; TRINDADE, M.M. Controle da infecção por *Salmonella Enteritidis* em frangos de corte com ácidos orgânicos e mananligossacarídeo. **Ciência Rural**, v.38, p.1961-1965, 2008.

BOLELI, I.C., MAIORKA, A., MACARI, M., 2002. Estrutura Funcional do Trato Digestório. In: MACARI, M., FURLAN, R.L., GONZALES, E. **Fisiologia Aviária Aplicada a Frangos de Corte**. Funep, Jaboticabal, pp.75-96.

BRAZ, D.B.; COSTA, L.B.; BERENCHTEIN, B.; TSE, M.L.P.; ALMEIDA, V.V.; MIYADA, V.S. Acidificantes como alternativa aos antimicrobianos promotores do crescimento de leitões. **Archivos de Zootecnia**, v.60, n.231, p.745-756, 2011.

BROWN, G.D.; GORDON, S. Fungal β -glucans and mammalian immunity. **Immunity**, v.19, p.311–315, 2003.

BUDIÑO, F.E.L.; CASTRO JÚNIOR, F.G.; OTSUK, I.P. Adição de Frutoligossacarídeo em dietas para leitões desmamados: desempenho, incidência de diarreia e metabolismo. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.39, p.2187-2193, 2010.

BUTLER, J.E.; ZHAO, Y.; SINKORA, M.; WERTZ, N.; KACSKOVICS, I. Immunoglobulins, antibody repertoire and B cell development. **Developmental and Comparative Immunology**, v.33, p.321-333. 2009.

CATALAN, A.A.S.; GOPINGER, E.; LOPES, D.C.N.; GONÇALVES, F.M.; ROLL, A.A.P.; XAVIER, E.G.; AVILA, V.S.; ROLL, V.F.B. Aditivos fitogênicos na nutrição animal: *Panax ginseng*. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v.111, p. 15-21, 2012.

CHIQUIERI, J.; SOARES, R.T.R.N.; HURTADO NERY, V.L.; CARVALHO, E.C.Q.; COSTA, A.P.D. Bioquímica sangüínea e altura das vilosidades intestinais de suínos alimentados com adição de probiótico, prebiótico e antibiótico. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v.8, n.2, p. 97-104, 2007.

CONTE, A.J.; TEIXEIRA, A.S.; FIALHO, E.T.; SCHOULTEN, N.A.; BERTECHINI, A.G. Efeito da fitase e xilanase sobre o desempenho e as características ósseas de frangos de corte alimentados com dietas contendo farelo de arroz. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.32, n.5, p.1147-1156, 2003.

CORASSA, A.; LOPES, D.C.; BELLAVER, C. Mananoligossacarídeos, ácidos orgânicos e probióticos para leitões de 21 a 49 dias de idade. **Archivos de Zootecnia**, v.61, n.235, p.467-476, 2012.

COSTA, L. B. **Extratos vegetais como alternativa aos antimicrobianos promotores de crescimento para leitões recém-desmamados**. 2005. 50p.

Dissertação (Mestrado em Agronomia) - Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz", Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2005.

COSTA, L.B.; TSE, M.L.P.; MIYADA, V.S. Extratos vegetais como alternativa aos antimicrobianos promotores de crescimento para leitões recém-desmamados. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.36, n.3, p.589-595, 2007.

COSTA, L.B.; BERENCHTEIN, B.; ALMEIDA, V.V.; TSE, M.L.P.; BRAZ, D.B.; ANDRADE, C.; MOURÃO, G.B.; MIYADA, V.S. Aditivos fitogênicos e butirato de sódio como promotores de crescimento de leitões desmamados. **Archivos de Zootecnia**, v.60, p. 687-698, 2011.

EZE, J. I.; ONUNKWO, J. I.; SHOYINKA, S. V. O.; CHAH, F. K.; NGENE, A. A.; OKOLINTA, N.; NWANTA, J. A.; ONYENWE, I. W. Haematological profiles of pigs raised under intensive management system in south-eastern Nigeria. **Nigerian Veterinary Journal**, v.31, p.115-123, 2010.

FARIA, H.G.; SCAPINELLO, C.; FURLAN, A.C.; MOREIRA, I.; MARTINS, E.N. Valor nutritivo das leveduras de recuperação (*Saccharomyces sp*), seca por rolo rotativo ou por "spray-dry", para coelhos em crescimento. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.29, p.1750–1753, 2000.

GAO, C., ZHAO, J., GREGERSEN, H. Histomorphometry and strain distribution in pig duodenum with reference to zero-stress state. **Digestive Diseases and Sciences**, v.45, p. 1500-1508, 2000.

GIANNENAS, I.; DOUKAS, D.; KARAMOUTSIOS, A.; TZORAC, A.; BONOS, E.; SKOUFOS, I.; TSINAS, A.; CHRISTAKI, E.; TONTIS, D.; FLOROU-PANERI, P. Effects of *Enterococcus faecium*, mannanoligosaccharide, benzoic acid and their mixture on growth performance, intestinal microbiota, intestinal morphology and blood lymphocyte subpopulations of fattening pigs. **Animal Feed Science and Technology**, v.220, p.159-167, 2016.

GIBSON, G.R.; ROBERFROID, M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. **The Journal of Nutrition**, v.125, n.6, p.1401-1412, 1995.

GOIS, F.D.; CAIRO, P.L.G.; CANTARELLI, V.S.; COSTA, L.C.B.; FONTANA, R.; ALLAMAN, I.B.; SBARDELLA, M.; CARVALHO JÚNIOR, F.M.; COSTA, L.B. Effect of Brazilian red pepper (*Schinus terebinthifolius* Raddi) essential oil on performance, diarrhea and gut health of weanling pigs. **Livestock Science**, v.183, p.24-27, 2016.

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

JIANG, Z.; WEI, S.; WANG, Z.; ZHU, C.; HU, S.; ZHENG, C.; CHEN, Z.; HU, Y.; WANG, L.; MA, X.; YANG, X. Effects of different forms of yeast *Saccharomyces cerevisiae* on growth performance, intestinal development, and systemic immunity in early-weaned piglets. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v.6, n.47, 2015.

HAHN, T.W.; LOHAKARE, J. D.; LEE, S.L.; MOON, W K.; CHAE, B.J. Effects of supplementation of β -glucans on growth performance, nutrient digestibility, and immunity in weanling pigs. **Journal of Animal Science**, v.84, p.1422-1428, 2006.

JORGENSEN, J. B.; ROBERTSEN, B. Yeast β -glucan stimulates respiratory burst activity of atlantic salmon (*Salmosalar* L.) macrophages. **Developmental and Comparative Immunology**, v.19, n.1, p.43-57, 1995.

JUNQUEIRA, L.C.U.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**, ed.12, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KLEIN, B.G. Digestão e absorção: O processo não fermentativo. In: KLEIN, B.G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária**. ed.5, Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p.297-318.

LE BON, M.; DAVIES, H.E.; GLYNN, C.; THOMPSON, C.; MADDEN, M.; WISEMAN, J.; DODD, C.E.R.; HURDIDGE, L.; PAYNE, G.; LE TREUT, Y.; CRAIGON, J.; TÖTEMEYER, S.; MELLITS, K.H. Influence of probiotics on gut health in the weaned pig. **Livestock Science** v.133, p.179-181, 2010.

LEDUR, V.S; RIBEIRO, A.M.L.; KESSLER, A.M.; GIANFELICI, M.F; VIEIRA, M.M.; GRANDI, J.; MACHINSKY, T.G. Respostas fisiológicas e de desempenho de leitões suplementados com B-glucanos e desafiados imunologicamente. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.64, n.2, p.434-442, 2012.

LEMONS, M.J.; CALIXTO, L.F.L.; TORRES-CORDIDO, K.A.A.; REIS, T.L. Uso de aditivo alimentar equilibrador da flora intestinal em aves de corte e de postura. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.83, p.1-7, 2016.

LOOFT, T.; JOHNSON, T.A.; ALLEN, H.K.; BAYLES, D.O.; ALT, D P.; STEDFELD, R.D.; SUL, W.J.; STEDTFELD, T. M.; CHAI, B.; COLE, J.R.; HASHSHAM, S.A.; TIEDJE, J.M.; STANTON, T.B. In-feed antibiotic effects on the swine intestinal

microbiome. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v.109, p.1691–1696, 2012.

LORA GRAÑA, A.L. **Uso de probióticos em rações de frango de corte**. 2006. 31p. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) - Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, 2006.

LORA GRAÑA, G.; FERREIRA, A.S.; SILVA, F.C.O.; LORA GRAÑA, A.; ARAÚJO, W.A.G.; PEREIRA, C.M.C. Plasma sanguíneo em dietas sem antibióticos para leitões desmamados aos 21 dias de idade. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v.11, n.3, p.815-826, 2010.

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

MAIORKA, A.; SANTIN, E.; SUGETA, S.M.; ALMEIDA, J.G.; MACARI, M. Utilização de prebióticos, probióticos ou simbióticos em dietas para frangos. **Revista Brasileira de Ciência Avícola**, v.3, p.75-82, 2001.

MAGNANI, M.; CASTRO-GÓMEZ, R.J.H. β -glucana de *Saccharomyces cerevisiae*: constituição, bioatividade e obtenção. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 29, n.3, p.631-650, 2008.

MANZANILLA, E.G.; PEREZ, J.F.; MARTIN, M.; KAMEL, C.; BAUCCELLS, F.; GASA, J. Effect of plant extracts and formic acid on the intestinal equilibrium of early-weaned pigs. **Journal of Animal Science**, v.82, p.3210–3218, 2004.

MAO, X.F.; PIAO, X.S.; LAI, C.H.; LI, D.F.; XING, J.J.; SHI, B.L. Effects of β -glucan obtained from the Chinese herb *Astragalus membranaceus* and lipopolysaccharide challenge on performance, immunological, adrenal, and somatotropic responses of weanling pigs. **Journal of Animal Science**, v.83, p.2775-2782, 2005.

MCORIST, S. Defining the full costs of endemic porcine proliferative enteropathy. **The Veterinary Journal**, n.170, p.8-9, 2005.

MELO, V.V.; DUARTE, I.P.; SOARES, A.Q. **Guia de antimicrobianos**. Coordenação de Farmácia – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, ed.1, p.57, 2012.

MENDES, C.B.S.; FONTES, D.O.; GUEDES, R.M.C.; SILVA, F.C.O.; SILVA, M.A.; OLIVEIRA, J.S.V.; FERNANDES, I.S.; FONTES, F.A.P.V. Suplementação de betaglucano a dietas de leitões de 21 a 60 dias de idade. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.62, n.3, p.696-705, 2010.

MIGLINO, M.A.; PEREIRA, F.T.V.; SANTOS, T.C; CARVALHO, A.F. Morfologia Placentária dos Suínos Domésticos - Revisão. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v.4, n.1, p.71, 2001.

MIGUEL, J.C.; RODRIGUEZ-ZAS, S.L.; PETTIGREW, J.E. Efficacy of a mannanoligosaccharide (Bio-Mos®) for improving nursery pig performance. **Journal of Swine Health and Production**, v.12, p.296–307, 2004.

MOREIRA, I.; MARCOS JÚNIOR, M.; FURLAN, A.C.; PATRICIO, V.M.I.; OLIVEIRA, G.C. Uso da levedura seca por “spray-dry” como fonte de proteína para suínos em crescimento e terminação. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.31, n.2, p.962-969, 2002.

MORÉS, N.; AMARAL, A.L. **Patologias associadas ao desmame** In: X Congresso Nacional da Associação Brasileira de Veterinários Especialistas em Suínos. Porto Alegre, 2001. p.215-224.

MORÉS, N. **É possível produzir suínos sem o uso de antimicrobianos melhoradores de desempenho?**.VI Congresso Latino-Americano de Nutrição Animal, Colégio Brasileiro de Nutrição Animal - CBNA, 2014.

MOWAT, A.M. The regulation of immune responses to dietary protein antigens. **Immunology Today**, v.8, n.3, 1987.

NRC - NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Nutrient requirement of swine**. ed 11. Washington, National Academic Science, 2012.

NETO, R.M.; PACKER, I.U.; MENTEN, J.F.; LAVORENTI, A. Efeito da raça, dieta, época e ordem de parição na concentração de imunoglobulina G no colostro de suínos. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Brasília, v.36, n.10, p.1295-1299, 2001.

OLIVEIRA, E.R.; SILVA, C.A.; CASTRO-GÓMEZ, R.J.H.; LOZANO, A.P.; GAVIOLI, D.F.; FRIETZEN, J.; SILVA, E.O.; NOVAIS, A.K.; FREDERICO, G.; PEREIRA JÚNIOR, M. Chito-oligosaccharide as growth promoter replacement for weaned piglets: performance, morphometry, and immune system. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 38, p.3253-3270, 2017.

PARHAM, P. **O Sistema Imune**, ed.3, Porto Alegre:ArtMed, 2011.

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

RAMOS, L.S.N.; LOPES, J.B.; SILVA, S.M.M.S.; SILVA, F.E.S.; RIBEIRO, M.N. Desempenho e histomorfometria intestinal de frangos de corte de 1 a 21 dias de idade recebendo melhoradores de crescimento. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.40, p.1738-1744, 2011.

R Development Core Team. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2017. URL <http://www.R-project.org>.

RIGUEIRA, L.C.M.; THOMAZ, M.C.; RIGUEIRA, D.C.M.; PASCOAL, L.A.F.; AMORIM, A.B.; BUDIÑO, F.E.L. Effect of plasma and / or yeast extract on performance and intestinal morphology of piglets from 7 to 63 days of age. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 42, p.496-503, 2013.

ROBLES-HUAYNATE, R.A.; THOMAZ, M.C.; SANTANA, A.E.; MASSON, G.C.I.H.; AMORIM, A.B.; SILVA, S.Z.; RUIZ, U.S.; WATANABE, P.H.; BUDIÑO, F.E.L. Probiotic in swine diets on the blood parameters and rations digestibility. **Semina: Ciências Agrárias**, v.35, n.3, p.1627-1636, 2014.

ROOKE, J.A.; BLAND, I.M. The acquisition of passive immunity in the new-born piglet. **Livestock Production Science**, v.78, p.13-23,2002.

SALEH, M.A.D.; AMORIM, A.B.; GRECCO, H.A.T.; BERTO, D.A.; PADOVANI, C.R.; ORSI, R.O.; TSE, M.L.P. Effects of β -(1 \rightarrow 3,1 \rightarrow 6)-D-glucan and density of diets on the blood profiles of immunologically challenged weaned piglets. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 80, p.659–667, 2015.

SANGILD, P.T. Uptake of colostral immunoglobulins by the compromised newborn farm animal. **Acta Veterinaria Scandinavica**, suppl. 98, p. 105-122, 2003.

SANT'ANA, D.S.; MAGALHÃES, M.L.; MAGALHÃES, C.F.; ANTUNES, R.C.; OLIVEIRA, M.T.; MUNDIM, A.V.; FREITAS, P.F.A. Effects of yeast addition

(*Saccharomyces cerevisiae*) in the feed of weaned piglets. **Investigação**, v.16, p.16-21, 2017.

SANTOS, A.V.; FIALHO, E.T.; ZANGERÔNIMO, M.G.; CANTARELLI, V.S.; TEOFILO, T.S.; MOLINO, J.P. Aditivos antibiótico, probiótico e prebiótico em rações para leitões desmamados precocemente. **Ciência Animal Brasileira**, v. 17, n. 1, p. 1-10, 2016.

SANTOS, V.M.; THOMAZ, M.C.; PASCOAL, L.A.F.; RUIZ, U.S.; WATANABE, P.H.; HUAYNATE, R.A.R.; SILVA, S.Z.; FARIA, H.G. Digestibilidade, desempenho e características morfofisiológicas do trato digestório de leitões desmamados sob dietas com mananoligossacarídeo. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v.10, n.1, p.99-105, 2010.

SANTOS, W.G.; FILGUEIRAS, E.P.; BERTECHINI, A.G.; FIALHO, E.T.; LIMA, J.A.F.; BRITO, M.A.V.P. Manose na alimentação de leitões na fase de creche (desempenho, pH de do trato gastrintestinal e peso dos órgãos). **Ciência e Agrotecnologia**, vol.27, n.3, 2003.

SCANDOLERA, A. J.; THOMAZ, M.C.; KRONKA, R. N.; FRAGA, A. L.; BUDIÑO, F. E. L.; ROBLES-HUAYNATE, R. A.; RUIZ, U. S.; CRISTANI, J. Efeitos de fontes protéicas na dieta sobre morfologia intestinal e desenvolvimento pancreático de leitões recém-desmamados. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.34, n.6, p.2355-2368, 2005.

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

SILVA, L.P.; NÖRNBERG, J.L. Prebióticos na nutrição de não ruminantes. **Ciência Rural**, v.33, n.5, p.983-990, 2003.

SINKORA, M.; BUTLE, R J.E. The ontogeny of the porcine immune system. **Developmental and Comparative Immunology**, v. 33, p.273–283, 2009.

SPEER, V.C. Studies on the passively acquired antibodies in the baby pig in relation to early weaning. 1957. 106. Tese - **Iowa State College**, 1957.

SPRING, P.; WENK, C.; DAWSON, K. A.; NEWMAN, K. E. The Effects of Dietary Mannanoligosaccharides on Cecal Parameters and the Concentrations of Enteric Bacteria in the Ceca of Salmonella-Challenged Broiler Chicks. **Poultry Science**, v.79, p.205-211, 2000.

TARAS, D.; VAHJEN, W.; SIMON, O. Probiotics in pigs — modulation of their intestinal distribution and of their impact on health and performance. **Livestock Science**, v.108, p. 229-231, 2007.

TESTER, R.; AL-GHAZZEWI, F. Glucomannans and nutrition. **Food Hydrocolloids**, v.68, p.246-254, 2017.

TIZARD, I.R. **Imunologia Veterinária**, ed.9, Rio de Janeiro: Elsevier, 2014, p.1217.

THI TUOI, P.; ASSAVACHEEP, P.; ANGKANAPORN, K.; ASSAVACHEEP, A. Effects of β -glucan and mannan-oligosaccharide supplementation on growth performance, fecal bacterial population, and immune responses of weaned pigs. **Thai Journal of Veterinary Medicine**, v.46, p.589-599, 2016.

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

VARELLA, P.P.V.; FORTE, W.C.N. Citokines: a review. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, n.24, v.4, p.146-154, 2001.

VASCONCELLOS, P.M.B. **Guia prático para o confinador**. São Paulo: Nobel, 1993, p.226. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=KR4dccRSHC4C&pg=PA129&dq=Guia+pr%C3%A1tico+para+o+confinador&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwjz87OU64nPAhWBD5AKHQKwC1QQ6AEIHjAA#v=onepage&q=Guia%20pr%C3%A1tico%20para%20o%20confinador&f=false>>. Acesso em 29 de Agosto de 2016.

VOLMAN, J.J.; RAMAKERS, J.D.; PLAT, J. Dietary modulation of immune function by β -glucans. **Physiology & Behavior**, v.94, p.276-284, 2008.

WAGSTROM, E.A.; YOON, K.; ZIMMERMAN, J.J. Immune components in porcine mammary secretions. **Viral Immunology**, v.13, p.383-397, 2000.

WILLIAMS, D.L. Overview of (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan immunobiology. **Mediators of Inflammation**, v.6, p.247-250, 1997.

WOOD, P. **Understanding Immunology**. ed2, Pearson Education Limited, 2006, 300p.

YEN, J.T. Anatomy of the digestive system and nutritional physiology. In: LEWIS, A.J.; SOUTHERN, L.L. **Swine Nutrition**. ed.2, New York: CRC Press, 2000, p.32-58.

YOUNG, K.M.; MEADOWS, R.L. Eosinophils and their disorders. In: WEISS, D.J.; WARDROP, K.J. **Schalm's Veterinary Hematology**. ed.6, Iowa: Wiley-Blackwell, 2010, p.281-289.

ZANELLO, G.; MEURENS, F.; SERREAU, D.; CHEVALEYRE, C.; MELO, S.; BERRI, M.; D'INCA, R.; AUCLAIR, E.; SALMON, H. Effects of dietary yeast strains on immunoglobulin in colostrum and milk of sows. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.152, p.20-27, 2013.

ZANUTTO, C.A.; MOREIRA, I.; FURLAN, A.C.; SCAPINELLO, C.; MURAKAMI, A.E. Utilização da levedura de recuperação (*Saccharomyces sp.*), seca por rolo rotativo ou por *spray-dry*, na alimentação de leitões na fase inicial. **Acta Scientiarum**, v.21, p.705-710, 1999.

ZHAO, P.Y.; JUNG, J.H.; KIM, I.H. Effect of mannan oligosaccharides and fructan on growth performance, nutrient digestibility, blood profile, and diarrhea score in weanling pigs. **Journal of Animal Science**, v.90, p.833–839, 2012.

ZEKOVIC, D.B.; KWIATKOWSKI, S.; VRVIC, M.M.; JAKOVLJEVIC, D.; MORAN, C.A. Natural and modified (1→3)- β -D-glucans in health promotion and disease alleviation. **Critical Reviews in Biotechnology**, v.25, p.205–230, 2005.

ZHOU, T.X.; JUNG, J.H.; ZHANG, Z.F.; KIM, I.H. Effect of dietary β -glucan on growth performance, fecal microbial shedding and immunological responses after lipopolysaccharide challenge in weaned pigs. **Animal Feed Science and Technology**, v.179, p.85-92, 2013.

ZIMMERMAN, J.W.; LINDERMUTH, J.; FISH, P.A.; PALACE, G.P.; STEVENSON, T.T.; DEMONG, D.E. A novel carbohydrate-glycosphingolipid interaction between a β -(1→3)-glucan immunomodulator, PGG-glucan, and lactosylceramide of human leukocytes. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n.34, p. 22014–22020, 1998.