

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 27/05/2020.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CAMPUS DE JABOTICABAL**

**AVALIAÇÃO DE PROBIÓTICO COMERCIAL COMO
ALTERNATIVA AOS ANTIBIÓTICOS PROMOTORES DE
CRESCIMENTO, UTILIZANDO UM MODELO DE DESAFIO
SANITÁRIO EM FRANGOS DE CORTE**

Marllon José Karpeggiane de Oliveira

Zootecnista

2019

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CAMPUS DE JABOTICABAL**

**AVALIAÇÃO DE PROBIÓTICO COMERCIAL COMO
ALTERNATIVA AOS ANTIBIÓTICOS PROMOTORES DE
CRESCIMENTO, UTILIZANDO UM MODELO DE DESAFIO
SANITÁRIO EM FRANGOS DE CORTE**

Marllon José Karpeggiane de Oliveira

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Nilva Kazue Sakomura

Coorientador: Dr. Juliano Cesar de Paula Dorigam

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Zootecnia.

2019

O48a	Oliveira, Marllon José Karpeggiane de Avaliação de probiótico comercial como alternativa aos antibióticos promotores de crescimento... / Marllon José Karpeggiane de Oliveira. -- Jaboticabal, 2019 100 p. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal Orientadora: Nilva Kazue Sakomura Coorientadora: Juliano Cesar De Paula Dorigam 1. Probiotics. 2. Clostridium. 3. Eimeria. I. Título.
------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: AVALIAÇÃO DE PROBIÓTICO COMERCIAL COMO ALTERNATIVA AOS ANTIBIÓTICOS PROMOTORES DE CRESCIMENTO, UTILIZANDO UM MODELO DE DESAFIO SANITÁRIO EM FRANGOS DE CORTE

AUTOR: MARLLON JOSÉ KARPEGGIANE DE OLIVEIRA

ORIENTADORA: NILVA KAZUE SAKOMURA

COORDENADOR: JULIANO CESAR DE PAULA DORIGAM

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em ZOOTECNIA, pela Comissão Examinadora:


Profa. Dra. NILVA KAZUE SAKOMURA
Departamento de Zootecnia / FCAV / UNESP - Jaboticabal


Dr. NEI ANDRÉ ARRUDA BARBOSA
Nutrição Animal / Evonik - Senior Regional Marketing Manager - São Paulo/SP


Prof. Dr. LUCIANO HAUSCHILD
Departamento de Zootecnia / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP - Câmpus de Jaboticabal

Jaboticabal, 27 de maio de 2019

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Marllon José Karpeggiane de Oliveira, nascido no dia 19 de março de 1992 em Itabira – MG, Brasil, filho de Wanda Maria da Aparecida Glória Oliveira e Carlos Roberto de Oliveira. Zootecnista pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Minas Gerais, campus de Bambuí, Minas Gerais – título obtido em abril de 2017. Durante a graduação foi bolsista de monitoria em disciplinas dos cursos técnicos e superiores (2013) e bolsista de iniciação científica (2014-2015 FAPEMIG e 2015-2016, CNPq), sob a orientação do Prof. Dr. Adriano Geraldo. Iniciou o curso de mestrado pelo Programa de Pós-Graduação em Zootecnia em março de 2017 da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal sob a orientação da Prof^a. Dr^a. Nilva Kazue Sakomura, sendo bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

“Sonhos determinam o que você quer. Ação determina o que você conquista”.

Aldo Novak

Aos meus amados pais Wanda e Carlos por sempre apoiarem minhas decisões e por sempre acreditarem que todos meus sonhos poderiam se tornar realidade.

Dedico

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida.

A minha mãe Wanda, mulher guerreira e valente, ao meu pai Carlos, homem humilde e honesto por serem meus maiores exemplos de vida e por estarem sempre ao meu lado apoiando e incentivando em todas minhas tomadas de decisões. Vocês são minha fortaleza, são minha referência, são tudo que eu tenho de mais preciso.

Aos meus avós Tião (*in memoriam*), Maria e Nair, pessoas de muita fé, que sempre estiveram ao meu lado, me ajudando, dando conselhos com muita sabedoria, me fazendo compreender melhor a vida e direcionando os caminhos que devo trilhar.

Aos meus irmãos, tios, primos e demais familiares por toda compreensão nos momentos que precisei me ausentar.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Nilva Kazue Sakomura por atribuir tarefas tão importantes e de responsabilidade a mim, acreditando sempre no meu potencial. Agradeço em especial, por sua inestimável capacidade de desenvolver minhas habilidades não só técnicas, mas também humanas durante todo os momentos dessa caminhada.

Ao meu coorientador Dr. Juliano Cesar de Paula Dorigam por toda dedicação e disponibilidade para me proporcionar extremo suporte durante todo o desenvolvimento da minha pesquisa.

Aos pós-doutorandos do Lavinesp Gabriel da Silva Viana e Matheus de Paula Reis por todo tempo destinado a me ajudar, contribuindo com seus conhecimentos sem medir esforços para me auxiliar em toda a estruturação e concepção desta dissertação.

Aos meus companheiros de pós-graduação: Bernardo, Bruno, Camila, Fellipe, Fernando, Freddy, Gabriel, Heloisa, Jefferson, Karla, Larissa, Letícia Pacheco, Letícia Soares, Mariana, Matheus, Mirella, Palloma, Rafael, Raian, Roni, Vinicius e Warley. À estagiária Thais. Aos funcionários: Izildo, Renata, Robson e Vicente. Aos estagiários do Colégio Técnico Agrícola. Sem toda essa sensacional equipe eu jamais conseguiria conduzir toda minha pesquisa. Agradeço acima de tudo pela compreensão de todos nos momentos de nervoso e desespero, sem esquecer é claro, dos bons momentos que me proporcionaram durante essa caminhada.

Aos membros da banca de qualificação Prof^a. Dr^a. Nilva Kazue Sakomura, Dr. Matheus de Paula Reis e Prof. Dr. Luciano Hauschild e de defesa Prof^a. Dr^a. Nilva

Kazue Sakomura, Dr. Nei André Arruda Barbosa e Prof. Dr. Luciano Hauschild pelos seus preciosos tempos dedicados à leitura e correção da dissertação. Suas contribuições se tornaram ensinamentos que carregarei por toda minha vida profissional.

À família Del Vecchio, em especial ao Lucas, a Cláudia e ao Júnior. Vocês fazem parte de toda essa conquista. A extrema receptividade, todo carinho e atenção recebido jamais poderão serem mensurados. Agradeço por tudo que fizeram por mim durante esse tempo que estive em Jaboticabal. Obrigado por compartilharem todos os seus momentos e serem minha segunda família. Serei eternamente grato a vocês.

À UNESP, Câmpus de Jaboticabal pela oportunidade de integrar o Programa de Pós-graduação em Zootecnia.

À Empresa EVONIK pelo suporte financeiro ao desenvolvimento de todo o projeto de pesquisa.

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

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – Considerações gerais	1
1. Introdução	1
2. Revisão de literatura	2
2.1 Probióticos.....	2
2.1.1 Definição.....	2
2.1.2 Mecanismos de ação	3
2.1.3 Probióticos na avicultura de corte	5
2.1.4 Classificação e tipos de probióticos	6
2.1.5 Cepas probióticas e suas características	8
2.2 Enterite necrótica	9
2.2.1 Fatores que predispõem a enterite necrótica.....	10
2.3 Fisiologia do sistema digestivo e sua associação com a integridade intestinal	11
2.4 Microbiota do trato digestório.....	12
2.5 Aspectos gerais sobre modelagem na produção animal	14
2.6 Características dos modelos matemáticos.....	14
2.7 O modelo matemático ideal.....	15
2.8 Desenvolvimento de modelos.....	16
2.9 Lacunas nos modelos atuais.....	17
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17
CAPÍTULO 2 – <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> CECT 5940 alone or in combination with antibiotic growth promoters improve performance in broilers under enteric pathogen challenge	29
INTRODUCTION	32
MATERIALS AND METHODS	33
RESULTS.....	39
DISCUSSION	41
REFERENCES	44
CAPÍTULO 3 – Modelling feed intake of broilers under pathogen challenge	58
INTRODUCTION	60
MATERIAL AND METHODS	62
RESULTS.....	66
DISCUSSION	68
REFERENCES	74

CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado **"Avaliação de probióticos comerciais como alternativa aos antibióticos promotores de crescimento, utilizando um modelo de desafio sanitário em frangos de corte"**, protocolo nº 010300/17, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Nilva Kazue Sakomura, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 06 de Julho de 2017.

Vigência do Projeto	21/08/2017 a 02/10/2017
Espécie / Linhagem	Cobb 500
Nº de animais	2.142
Peso / Idade	45g / 1 dia de vida
Sexo	Macho
Origem	Incubatório Pluma Agro Avícola – Descalvado - SP

Jaboticabal, 06 de julho de 2017.


Prof.ª Dr.ª Lizandra Amoroso
Coordenadora – CEUA

AVALIAÇÃO DE PROBIÓTICO COMERCIAL COMO ALTERNATIVA AOS ANTIBIÓTICOS PROMOTORES DE CRESCIMENTO, UTILIZANDO UM MODELO DE DESAFIO SANITÁRIO EM FRANGOS DE CORTE

RESUMO – Doenças entéricas se apresentam como um dos maiores problemas da produção avícola. Historicamente, antibióticos promotores de crescimento (APC's) têm sido usados para controlar essa situação. No entanto, as preocupações a respeito de resistência bacteriana a antibióticos têm levado a proibições regionais para reduzir o uso de APC's. Alternativamente, microrganismos administrados diretamente na dieta como por exemplo os probióticos, podem impactar positivamente sobre a microbiota intestinal, prevenindo problemas entéricos que, inevitavelmente culminam em perdas no desempenho das aves. Outro ponto importante a ser considerado quando se fala em desafio sanitário é o consumo de ração dos animais. A utilização de modelos matemáticos que consideram o fator desafio para modelagem do consumo ainda é escasso. Nesse sentido, essa dissertação foi conduzida com dois principais propósitos: 1) investigar os efeitos de *Bacillus amyloliquefaciens* CECT 5940 como probiótico (DFM) sozinho ou em associação com bacitracina metileno disalicilato (BMD) em frangos de corte sobre desafio de patógeno entérico. 2) modelar o consumo relativo de animais sobre condição de desafio sanitário e integrar esse modelo dentro de um modelo mecanicista de simulação, o Broiler Growth Model (BGM). Assim, permitindo a modelagem do desempenho de animais sob condição de desafio sanitário. Para isso, um total de 1.530 frangos de corte machos Cobb500 com um dia de idade foram casualizados em cinco tratamentos, com nove repetições de 34 aves cada. Tratamentos incluíram controle positivo (CP, dieta basal sem aditivos ou desafio); controle negativo (CN, dieta basal sem aditivos e com aves desafiadas); CN + 0,05 g de BMD / kg de ração; CN + 1g de probiótico / kg de ração (10^6 CFU *B. amyloliquefaciens* CECT 5940 / g de ração); e CN + 0,05 g de BMD + 1 g de probiótico / kg de ração. O desafio consistiu em gavagem oral com inóculo de *Eimeria máxima* e *Clostridium perfringens*. Ganho de peso corporal (GP), consumo de ração (CR), e conversão alimentar (CA) foram avaliados nos dias 21, 35 e 42. Conteúdo ileal e cecal foram coletados nos dias 21 e 28 para enumeração de *C. perfringens* utilizando-se a técnica de biologia molecular para amplificar e detectar sequências de DNA de *C. perfringens* (reação em cadeia da polimerase em tempo real - qPCR). A saúde intestinal foi avaliada por escores. Uniformidade (U), rendimento de carcaça (RC), e rendimento de peito (RP), escore visual de cama e lesões de patas foram avaliados no dia 42. Para o desenvolvimento do modelo que prediz o consumo relativo de ração de animais sob condição de desafio sanitário, os tratamentos controle positivo e controle negativo foram considerados. Para isso, o consumo relativo diário (RFI) durante o período experimental foi calculado diariamente, dividindo-se o consumo atual de ração (AFI) de animais desafiados pela média do AFI de animais não desafiados. A partir desse consumo relativo, duas funções "broken line" (linear e quadrático) foram ajustadas, construindo um único modelo, o modelo segmentado (MS). Esse modelo (MS) foi integrado dentro do software BGM, permitindo a correção do output AFI. Em seguida, o novo AFI corrigido é usado como input para construir uma simulação do desempenho de frangos de corte, proposta para representar uma simulação do desempenho de animais sob condição de desafio. Para avaliar os resultados dessa predição, os outputs gerados na simulação foram comparados com os dados observados do experimento a campo. Como resultados, podemos perceber

que após 14 e 21 dias pós inoculação, aves no grupo desafiado tiveram menor CR e GP comparados ao grupo controle positivo ($P < 0.05$). Porém, os grupos recebendo probiótico, BMD ou a combinação deles, apresentaram melhor CA, RC, RP e menor incidência de lesão de patas e escore visual de cama, comparados ao controle negativo sem inclusão de aditivos ($P < 0,05$). Mortalidade não foi afetada pelos tratamentos ($P > 0,05$). Frangos de corte alimentados com dietas suplementadas com probiótico, BMD ou sua combinação apresentaram menor contagem de *C. perfringens* no conteúdo ileal aos 21 e 28 dias quando comparados ao CN sem aditivos ($P < 0.05$) e também mantiveram a saúde intestinal por garantir frequência de embalonamento, conteúdo anormal e inchaço de mucosa comparável ao grupo CP ($P > 0.05$). A partir do modelo segmentado integrado no BGM, pode-se notar que após 42 dias, o AFI acumulado observado (4581,16 g) foi maior que o consumo acumulado simulado em 5%. O peso corporal simulado nas idades 0, 14, 21, 28 e 35 dias foram 50, 502, 956, 1419 e 2126 g sendo menor que o peso corporal observado em 1%, 4%, 8%, 5% e 2% respectivamente. Por outro lado, o peso corporal simulado (2781 g) aos 42 dias foi maior que o peso corporal observado em 5%. O estudo indica que *Bacillus amyloliquefaciens* CECT 5940 é efetivo assim como BMD para fornecer desempenho similar e saúde intestinal em frangos de corte desafiados. Além do mais, os resultados indicam que o SM para predição do consumo relativo de ração de frangos de corte sobe condição de desafio sanitário pode ser integrado no BGM, permitindo construir uma simulação realística, conforme confirmado pelos dados observados do experimento de campo.

Palavras-chave: antibióticos, *Bacillus amyloliquefaciens*, *Clostridium perfringens*, *Eimeria maxima*

ABSTRACT – Enteric diseases appear one of the biggest problems of poultry production. Historically, antibiotics growth promoter (AGPs) have been used to control this framework. However, concerns about antibiotic resistance bacteria have led regional bans for reducing the use of AGPs. Alternatively, microorganisms directly supplemented in diets such as probiotics, may exhibit a positive impact on intestinal microbiota avoiding enteric problems that inevitably causes loss on broilers performance. Another important point to be considered when talking about sanitary challenge is the feed intake. The use of mathematical models that consider the challenge factor for modelling in this feed intake is still scarce. In this sense, this project was conducted with two main purposes: 1) to investigate the effects of *Bacillus amyloliquefaciens* CECT 5940 as a probiotic (DFM) alone or in combination with bacitracin methylene disalicylate (BMD) in broilers on enteric pathogen challenge. 2) Model the relative feed intake of animals under sanitary challenge condition and to integrate this model into the mechanistic simulation model, the Broiler Growth Model (BGM). Thus, allowing the modelling of performance of animals under sanitary challenge condition. For such, a total of 1,530-day-old male Cobb500 chicks, were randomly assigned to five treatments, with nine replicate pens with 34 birds each. Treatments included positive control (PC, basal diet without additives or challenge); negative control (NC, basal diet without additives and challenged birds); NC + 0.05g/kg BMD; NC + 1g/kg DFM (10^6 CFU *B. amyloliquefaciens* CECT 5940/g of feed); and NC + 0.05g/kg BMD + 1g/kg DFM. The challenge consisted of oral gavage with *Eimeria maxima* and *Clostridium perfringens* inoculum. Body weight gain (BWG), feed intake (FI), and feed conversion ratio (FCR) were evaluated on days 21, 35 and 42. Ileal and cecal content were collected on days 21 and 28 for *C. perfringens* enumeration using a molecular biology technique to amplify and detect DNA sequences of *C. perfringens* (quantitative polymerase chain reaction - qPCR). The intestinal health was evaluated by scores. Uniformity (UN), carcass yield (CY), breast meat yields (BMY), footpad lesion and litter quality visual scores, were evaluated on day 42. For the development of the model that predicts the relative feed intake of broilers under sanitary challenge condition, the treatments positive control and negative control were taken. For such, the relative feed intake (RFI) during the whole experimental period was daily calculated, dividing the AFI of challenged broilers by the average of AFI of unchallenged broilers. From that RFI, two “broken line” function (linear and quadratic) were fitted, building a single model, the segmented model (SM). This model (SM) was integrated into the BGM, allowing the correction of AFI output. After that, the new corrected AFI is used as input for making a simulation of broilers performance, proposed to represent a performance simulation of broilers under sanitary challenge condition. To evaluate the predictions results, the outputs obtained from the simulation were compared with those observed data of the field experiment. As a result, it is possible to notice that after 14 and 21-days post-inoculation, birds in the challenged groups had significant lower FI and BWG compared to the PC group ($P < 0.05$). However, the groups receiving DFM, BMD or its combination presented better FCR, CY, BMY, UN and lower incidence of footpad lesion and litter quality visual scores, compared to the NC group without feed additives ($P < 0.05$). Mortality was not affected by treatments ($P > 0.05$). Broilers fed diet supplemented with DFM, BMD or its combination presented lower enumeration of *C. perfringens* in ileal content at 21 and 28 days compared to NC group without additives ($P < 0.05$) and also maintained gut health by keeping the frequency of ballooning, abnormal content and swollen mucosa

comparable to the PC group ($P > 0.05$). From the segmented model integrated at BGM, it is possible to notice that after 42 days, the accumulated AFI - observed (4581.16 g) was higher than AFI_n in 5%. The simulated BW at 0, 14, 21, 28, 35 d were 50, 502, 956, 1419 and 2126 g, being lower than observed BW in 1%, 4%, 8%, 5% and 2% respectively. On the other hand, the simulated BW (2781 g) at 42 d was higher than observed BW in 5%, with no mean bias of prediction ($p > 0.05$). The study indicates that *Bacillus amyloliquefaciens* CECT 5940 is effective as BMD to provide similar performance and gut health in challenged broilers. Furthermore, the outcomes indicate that the SM for predicting the RFI of broilers under pathogen challenge can be integrated into BGM, allowing to make a realistic simulation, as confirmed by observed data of a field trial.

Keywords: *Clostridium perfringens*, direct-fed microbial, *Eimeria maxima*, necrotic enteritis, probiotic

CAPÍTULO 1 – Considerações gerais

1. Introdução

A intensiva exploração da atividade avícola, considerada como uma das mais tecnificadas atividades ligadas a exploração animal de interesse econômico (Clavijo e Flórez, 2018), tem levado ao aparecimento de distúrbios metabólicos de origem multifatorial, o que dificulta a sua compreensão e identificação. Os processos patológicos que envolve esses animais são causados pela rápida taxa de crescimento, que desencadeia falhas nas respostas fisiológicas ou sistêmicas, tornando os animais susceptíveis a diversos patógenos, agravados principalmente pela baixa responsividade do sistema imunológico (Jaenisch et al., 2001; Rubio, 2018).

Antibióticos e quimioterápicos em dose subterapêutica são usados como promotores de crescimento (APC), contribuindo com a prevenção de enfermidades das aves principalmente no que se refere a doenças entéricas. Sua utilização é ampla em decorrência de seus benéficos efeitos para os animais, que podem ser fisiológicos, nutricionais e metabólicos (Anderson et al., 1999; Gaskins et al., 2002; Applegate et al., 2010).

Apesar de sermos encorajados a utilizar os antibióticos à campo devido sua contribuição para a produção animal, a sua ação não seletiva sobre a microbiota benéfica do trato gastrointestinal (TGI), bem como a emergência de bactérias resistentes e sua transferência a humanos (White et al. 2002; Marshall e Levy, 2011; M'Sadeq et al., 2015), fez com que a União Europeia em 2006 proibisse a utilização dos promotores de crescimento, conforme publicado pelo Official Journal of the European Union (2003).

Paralelamente à preocupação governamental, existe a pressão dos consumidores que tem se preocupado com a utilização da forma prudente dos antibióticos. Isso fez com que a pesquisa fosse estimulada e direcionada a buscar possíveis substitutos aos APC. Uma solução factível para tal é a utilização de aditivos como os ácidos orgânicos, o extrato de ervas e óleos essenciais e em maior ênfase os prebióticos e probióticos (Santana et al., 2011; Roberts et al., 2015; Naveenkumar et al., 2017).

Sabe-se que a condição de desafio sanitário pode ser parcialmente controlada por meio da utilização de APC ou utilizando a suplementação com aditivos conforme

citado anteriormente. Adicionalmente, conhecer o impacto dos diferentes desafios sobre o consumo de ração é de extrema importância para nutricionistas. Uma das formas de descrever o comportamento da ingestão alimentar durante o curso de doenças é mensurando o consumo de animais doentes e relativizá-los com o consumo de animais saudáveis (Sandberg et al., 2006).

Modelos de simulação são ferramentas úteis que auxiliam nutricionistas em suas tomadas de decisões. Entretanto devido a complexidade que envolve a condição de desafio, tais modelos, que geralmente são de característica mecanicista, não consideram tal fator. A proposta de inclusão de modelos empíricos dentro de modelos mecanicistas já estabelecidos (ex. Broiler Growth Model, BGM) se mostra como uma oportunidade para estabelecimento de um modelo de simulação que permita realizar simulações sob condição de desafio sanitário.

Frente aos grandes problemas enfrentados pela cadeia avícola com a proibição do APC, e da necessidade de integrar fatores sanitários dentro dos modelos mecanicistas de simulação, esse trabalho tem como objetivos principais: verificar se a suplementação dietética com o probiótico a base de *Bacillus amyloliquefaciens* CECT 5490 para animais desafiados com patógeno entérico pode sustentar similar desempenho aos animais suplementados com APC; e, desenvolver um modelo empírico para prever o consumo relativo de ração de animais sob condição de desafio e integrar esse modelo dentro do modelo mecanicista BGM, criando assim uma nova ferramenta para simulação em condição de desafio sanitário.

In conclusion, the segmented model proposed in this study for predicting relative feed intake of broilers challenged with *Eimeria maxima* and *Clostridium perfringens* can be included into Broiler Growth Model, allowing prediction of broilers performance (actual feed intake and body weight) through a simulation. Since changes in actual feed intake obtained using the segmented model were able to predict shifts in body weight of broilers like observed in field trial, it confirms the applicability of this tool into the Broiler Growth Model.

Acknowledgements

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brazil (CAPES) - Finance Code 001. The authors also thank Evonik Nutrition & Care GmbH for financial support.

Declaration of interest

None.

Ethics statement

The experimental protocol used in the current study was previously approved by the Ethics Committee of Animal Care and Use of the Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, FCAV/UNESP, Jaboticabal, São Paulo, Brazil (protocol N^o 010300/17).

Software and data repository resources

None of the data were deposited in an official repository.

References

- Abdollahi MR, Zaefarian F and Ravindran V 2018. Feed intake response of broilers: Impact of feed processing. *Animal Feed Science and Technology* 237, 154-165.
- Alnassan AA, Kotsch M, Shehata AA, Krüger M, Dauschies A and Bangoura B 2014. Necrotic enteritis in chickens: development of a straightforward disease model system. *Veterinary Record* 174, 555-555.
- Arczewska-Włosek A and Świątkiewicz S 2013. Improved performance due to dietary supplementation with selected herbal extracts of broiler chickens infected with *Eimeria* spp. *Journal of Animal and Feed Sciences* 22, 257–263.
- Black JL, Campbell RG, Williams IH, James KJ and Davies GT 1986. Simulation of energy and amino acid utilisation in the pig. *Research and Development in Agriculture* 3, 121-145.
- Bendezu HP, Sakomura NK, Malheiros EB, Dorigam JCDP, da Silva EP and Reis MDP 2018. Estimation of desired feed intake for growth and reproductive organ development in pre-laying hens. *Animal Production Science* 59, 1228-1234.
- de Lima MB, da Silva EP, Pereira R, Romano GG, de Freitas LW, Dias CTS and Menten JFM 2018. Estimate of choline nutritional requirements for chicks from 1 to 21 days of age. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 102, 780-788.
- EFG SOFTWARE 2015 - Broiler growth model and optimiser. Retrieved on 10 April 2019 from www.efgsoftware.net.
- Emmans GC 1981. A model of the growth and feed intake of *ad libitum* fed animals, particularly poultry. In 'Computers in Animal Production' (ed. GM Hillyer, CT Whittemore and RG Gunn), pp. 103–110. Occasional Publication No. 5. (British Society of Animal Production: Thames Ditton, UK)
- Emmans GC 1987. Growth, body composition, and feed intake. *World's Poultry Science Journal* 43, 208-227.
- Emmans GC 1994. Effective energy: a concept of energy utilization applied across species. *The British Journal of Nutrition* 71, 801–821.

- 408 Emmans GC 1997. A method to predict the food intake of domestic animals from birth to
409 maturity as a function of time. *Journal of Theoretical Biology* 186, 189-199.
- 410 Emmans GC 1999. Energy flows. In 'A Quantitative Biology of the Pig' (ed. I Kyriazakis), pp.
411 363–377. CAB International, Wallingford, UK.
- 412 Emmans GC and Fisher C 1986. Problems of nutritional theory. In 'Nutritional Requirements
413 and Nutritional Theory' (ed. C Fisher and KN Boorman), pp. 9–57. Butterworths, London,
414 UK.
- 415 Emmans GC and Oldham JD 1988. Modelling of growth and nutrition in different species. In
416 'Modelling of Livestock Production Systems' (ed. S Karver and JAM van Arendonk),
417 pp. 3–21. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, NZ.
- 418 Fernandes JIM, Murakami AE, Rorig A, Bordignon HLF, Ribeiro MV, Kaneko IN and dos
419 Santos TC 2018. Effect of dietary glutamine supplementation associated with threonine
420 levels in the intestinal mucosa of broilers challenged with *Eimeria* sp. from 22 to 42 days
421 of age. *Semina: Ciências Agrárias* 39, 1239-1254.
- 422 Gottardo ET, Burin Junior ÁM, Lemke BV, Silva AM, Pasa B, Cassiano L and Muller Fernandes
423 JI 2017. Immune response in *Eimeria* sp. and *E. coli* challenged broilers supplemented
424 with amino acids. *Austral journal of veterinary sciences* 49, 175-184.
- 425 Gous RM 2007. Predicting nutrient responses in poultry: future challenges. *Animal* 1, 57-65.
- 426 Hauschild L, Sakomura NK and Silva EP. AvinespModel: Predicting Poultry Growth, Energy
427 and Amino Acid Requirements. In 'Nutritional Modelling for Pigs and Poultry' (ed. NK
428 Sakomura, RM Gous, I Kyriazakis, L Hauchild), pp 188-207. CAB International,
429 Wallingford, UK.
- 430 Kyriazakis I and Houdijk JGM 2007. Food intake and performance of pigs during health,
431 disease and recovery. In 62nd Easter School in the Agricultural and Food Sciences (ed.
432 J Wiseman, MA Varley, S McOrist and B kemp), pp. 493–513. University of Nottingham,
433 Sutton Bonington Campus, UK.
- 434 Kyriazakis I and Sandberg FB 2006. The problem of predicting the partitioning of scarce
435 resources during sickness and health in pigs. In 'Mechanistic Modelling in Pig & Poultry

- 436 Production' (eds RM Gous, TR Morris and C Fisher), pp 117-142. CABI Publishing,
437 Wallingford, UK.
- 438 Le Floc'h N, Melchior D and Obled C 2004. Modifications of protein and amino acid metabolism
439 during inflammation and immune system activation. *Livestock Production Science* 87,
440 37-45.
- 441 Oliveira MJK, Sakomura NK, Dorigam JCP, Doranalli K, Soares L, Viana GS 2019. *Bacillus*
442 *amyloliquefaciens* CECT 5940 alone or in combination with antibiotic growth promoters
443 improve performance in broilers under enteric pathogen challenge. *Poultry Science*
444 pez223, DOI:10.3382/ps/pez223.
- 445 Pastorelli H, Van Milgen J, Lovatto P, and Montagne L 2012. Meta-analysis of feed intake and
446 growth responses of growing pigs after a sanitary challenge. *Animal* 6, 952-961.
- 447 Remus A, Hauschild L, Andretta I, Kipper M, Lehnert CR and Sakomura NK 2014. A meta-
448 analysis of the feed intake and growth performance of broiler chickens challenged by
449 bacteria. *Poultry science* 93, 1149-1158.
- 450 Robbins KR, Saxton AM and Southern LL 2006. Estimation of nutrient requirements using
451 broken-line regression analysis. *Journal of Animal Science* 84, E155-E165.
- 452 SAS Institute Inc. 2013. SAS 9.4. Cary (NC): SAS Institute.
- 453 Sakkas P, Oikeh I, Blake DP, Nolan MJ, Bailey RA, Oxley A, Rychlik I, Lietz G and Kyriazakis
454 I 2018. Does selection for growth rate in broilers affect their resistance and tolerance to
455 *Eimeria maxima*? *Veterinary Parasitology* 258, 88-98.
- 456 Sakomura NK, Silva EP, Dorigam JC, Gous RM and St-Pierre N 2015. Modeling amino acid
457 requirements of poultry. *Journal of Applied Poultry Research* 24, 267-282.
- 458 Sandberg FB, Emmans GC and Kyriazakis I 2006. A model for predicting feed intake of
459 growing animals during exposure to pathogens. *Journal of Animal Science* 84, 1552-
460 1566.
- 461 Sandberg FB, Emmans GC and Kyriazakis I 2007. The effects of pathogen challenges on the
462 performance of naïve and immune animals: the problem of prediction. *Animal* 1, 67-86.

- Sedeik ME, El-shall NA, Awad AM, Abd-Elhamid HS, Ellakany HF, El-nahas AF and Elfeil WK 2019. Identifying intra-specific variability in the virulence of *Eimeria tenella* using SCAR markers. *International Journal of Poultry Science* 18, 151-158.
- St-Pierre NR 2003. Reassessment of biases in predicted nitrogen flows to the duodenum by NRC 2001. *Journal of Dairy Science* 86, 344-350.
- St-Pierre N 2015. Statistical Issues in Nutritional Modelling. In 'Nutritional Modelling for Pigs and Poultry' (ed. NK Sakomura, RM Gous, I Kyriazakis, L Hauchild), pp 62-72. CAB International, Wallingford, UK.
- Swaggerty CL, Callaway TR, Kogut MH, Piva A, Grilli E 2019. Modulation of the Immune Response to Improve Health and Reduce Foodborne Pathogens in Poultry. *Microorganisms* 7, 65.
- Terada T, Nii T, Isobe N and Yoshimura Y 2018. Changes in the Expression of Avian β -defensins (AvBDs) and Proinflammatory Cytokines and Localization of AvBD2 in the Intestine of Broiler Embryos and Chicks during Growth. *The Journal of Poultry Science* 55, 4.